

WIRKUNG VON OPIATEN
AUF NEUROENDOKRINE UND PSYCHISCHE PARAMETER
Untersuchungen an Probanden als Grundlage für
neuroendokrinologische Depressionsstudien

MARGRET ROSE HÖHE

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München
Vorstand Prof. Dr. H. Hippus

**WIRKUNG VON OPIATEN
AUF NEUROENDOKRINE UND PSYCHISCHE PARAMETER**

**Untersuchungen an Probanden als Grundlage für
neuroendokrinologische Depressionsstudien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Margret Rose Höhe
aus
München
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Matussek

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Prof. Dr. W. Forth

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.10.1986

I.	Einleitung	1
1.1.	Einleitung des ersten Teiles	1
1.2.	Einleitung des zweiten Teiles	2
1.3.	Einleitung des dritten Teiles	3
1.4.	Einleitung des vierten Teiles	4
1.5.	Einleitung des fünften Teiles	5
1.6.	Einleitung des sechsten Teiles	6
1.7.	Einleitung des siebten Teiles	7
1.8.	Einleitung des achten Teiles	8
1.9.	Einleitung des neunten Teiles	9
1.10.	Einleitung des zehnten Teiles	10
1.11.	Einleitung des elften Teiles	11
1.12.	Einleitung des zwölften Teiles	12
1.13.	Einleitung des dreizehnten Teiles	13
1.14.	Einleitung des vierzehnten Teiles	14
1.15.	Einleitung des fünfzehnten Teiles	15
1.16.	Einleitung des sechzehnten Teiles	16
1.17.	Einleitung des siebenzehnten Teiles	17
1.18.	Einleitung des achtzehnten Teiles	18
1.19.	Einleitung des neunzehnten Teiles	19
1.20.	Einleitung des zwanzigsten Teiles	20
1.21.	Einleitung des einundzwanzigsten Teiles	21
1.22.	Einleitung des zweiundzwanzigsten Teiles	22
1.23.	Einleitung des dreiundzwanzigsten Teiles	23
1.24.	Einleitung des vierundzwanzigsten Teiles	24
1.25.	Einleitung des fünfundzwanzigsten Teiles	25
1.26.	Einleitung des sechsundzwanzigsten Teiles	26
1.27.	Einleitung des siebenundzwanzigsten Teiles	27
1.28.	Einleitung des achtundzwanzigsten Teiles	28
1.29.	Einleitung des neunundzwanzigsten Teiles	29
1.30.	Einleitung des hundertsten Teiles	30
II.	Einleitung	31
2.1.	Einleitung des ersten Teiles	31
2.2.	Einleitung des zweiten Teiles	32
2.3.	Einleitung des dritten Teiles	33
2.4.	Einleitung des vierten Teiles	34
2.5.	Einleitung des fünften Teiles	35
2.6.	Einleitung des sechsten Teiles	36
2.7.	Einleitung des siebten Teiles	37
2.8.	Einleitung des achten Teiles	38
2.9.	Einleitung des neunten Teiles	39
2.10.	Einleitung des zehnten Teiles	40
2.11.	Einleitung des elften Teiles	41
2.12.	Einleitung des zwölften Teiles	42
2.13.	Einleitung des dreizehnten Teiles	43
2.14.	Einleitung des vierzehnten Teiles	44
2.15.	Einleitung des fünfzehnten Teiles	45
2.16.	Einleitung des sechzehnten Teiles	46
2.17.	Einleitung des siebenzehnten Teiles	47
2.18.	Einleitung des achtzehnten Teiles	48
2.19.	Einleitung des neunzehnten Teiles	49
2.20.	Einleitung des zwanzigsten Teiles	50
2.21.	Einleitung des einundzwanzigsten Teiles	51
2.22.	Einleitung des zweiundzwanzigsten Teiles	52
2.23.	Einleitung des dreiundzwanzigsten Teiles	53
2.24.	Einleitung des vierundzwanzigsten Teiles	54
2.25.	Einleitung des fünfundzwanzigsten Teiles	55
2.26.	Einleitung des sechsundzwanzigsten Teiles	56
2.27.	Einleitung des siebenundzwanzigsten Teiles	57
2.28.	Einleitung des achtundzwanzigsten Teiles	58
2.29.	Einleitung des neunundzwanzigsten Teiles	59
2.30.	Einleitung des hundertsten Teiles	60

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINFÜHRUNG	
1.1. Bedeutung des endorphinergen Systems für die Depressionsforschung: Modulierung α -2-noradrenerger Rezeptoren	1
1.2. Hinweise für eine veränderte Aktivität des endorphinergen Systems in der Depression	6
1.3. Charakteristische Wirkungen des endorphinergen Systems	8
1.4. Multiple Opiatrezeptoren	14
1.5. Konzeption eines psychoneuroendokrinen Opiatrezeptorstimulationstests	17
1.6. Charakterisierung des μ -Rezeptoragonisten Fentanyl im Vergleich zu Morphin und Nalbuphin	20
1.7. Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit	22
2. METHODEN	
2.1. Fentanyl Dosis-Findungs-Studie	24
2.1.1. Experimentelle Durchführung	24
2.1.2. Zusatzuntersuchung mit FE	28
2.2. Vergleichende Untersuchungen mit anderen Opiaten	29
2.2.1. Morphin-Studie	29
2.2.2. Nalbuphin-Studie	29
2.3. Bestimmungsmethoden	31
2.3.1. Bestimmung neuroendokriner Parameter	31
2.3.2. Psychometrische Evaluierung	33
2.4. Deskriptive und analytische Statistik	35

3. ERGEBNISSE

Wirkung von Opiaten auf neuroendokrine und psychische Parameter	37
3.1. Wirkung des μ -Rezeptoragonisten Fentanyl: Dosisabhängige Veränderungen von neuroendokrinen und psychischen Parametern	37
3.1.1. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf PRL-Plasmakonzentrationen	37
3.1.2. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf STH-Plasmakonzentrationen	41
3.1.3. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Cortisol-Plasmakonzentrationen	45
3.1.4. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf NA-Plasmakonzentrationen	49
3.1.5. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf A-Plasmakonzentrationen	54
3.1.6. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Blutdruck und Herzfrequenz	58
3.1.7. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Glucosekonzentrationen	63
3.1.8. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf psychisches Befinden	65
3.1.9. Differenzierung unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen	69
3.1.10. Beziehungen zwischen dosisabhängigen Wirkungen	70

	Seite
3.2. Vergleichende Untersuchungen:	74
Wirkung von Morphin und Nalbuphin auf neuroendokrine und psychische Parameter	
3.2.1. Wirkung des "klassischen" μ -Rezeptor- agonisten Morphin	74
3.2.2. Wirkung des μ -Antagonisten/k-Agonisten Nalbuphin	79
3.2.3. Vergleich der Wirkungen von FE, Morphin und Nalbuphin	86
 4. DISKUSSION	
4.1. Diskussion der Wirkung von Fentanyl auf neuroendokrine und psychische Parameter	90
4.1.1. Wirkung von FE auf PRL-Plasmakonzentrationen	90
4.1.2. Wirkung von FE auf STH-Plasmakonzentrationen	93
4.1.3. Wirkung von FE auf Cortisol-Plasmakonzentrationen	96
4.1.4. Wirkung von FE auf Catecholamin-Plasmakonzentrationen	98
4.1.5. Kardiovaskuläre Reaktionen unter FE	102
4.1.6. Wirkung von FE auf Glucosekonzentrationen	103
4.1.7. Veränderung des psychischen Befindens unter FE	104
4.1.8. Diskussion differentieller Dosis-Wirkungs-Beziehungen	106
4.1.9. Diskussion der Beziehungen zwischen dosisabhängigen Wirkungen	111
4.2. Diskussion der vergleichenden Untersuchungen von Morphin und Nalbuphin	112
4.2.1. Wirkung von Morphin auf neuroendokrine und psychische Parameter	112
4.2.2. Wirkung von Nalbuphin auf neuroendokrine und psychische Parameter	113
4.2.3. Diskussion des Vergleichs der Wirkungen von FE, Morphin und Nalbuphin	115

5.	ZUSAMMENFASSUNG	121
6.	LITERATUR	127
7.	ANHANG	150

ABKÜRZUNGEN

FE	Fentanyl
PRL	Prolaktin
STH	Wachstumshormon
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
NA	Noradrenalin
A	Adrenalin
DA	Dopamin
5-HT	Serotonin
VAS	Visuelle Analog Skala
RR	Blutdruck
HF	Herzfrequenz
Vpn	Versuchspersonen
Abw.	Abweichungen
max	Maximalwerte
min	Minimalwerte
Min	Minuten
Sek	Sekunden
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
g	Gramm
mg	Milligramm
μ g	Mikrogramm
ng	Nanogramm
pg	Picogramm
l	Liter
ml	Milliliter
μ l	Mikroliter
%	Prozent
mm	Millimeter
IU	Internationale Einheit
NaCl	Kochsalzlösung

1. EINFÜHRUNG

1.1. Bedeutung des endorphinergen Systems für die Depressionsforschung:

Modulierung α_2 -noradrenerger Rezeptoren

Die meisten Hypothesen zur Genese der Depression beziehen sich auf Veränderungen noradrenerger Neurotransmission (127, 128, 170), zum einen auf eine reduzierte NA-Konzentration bzw. -Verfügbarkeit am postsynaptischen Rezeptor ("NE release hypothesis" (6, 170, 171), "Amindefizit-Hypothese". (129)), zum anderen auf Veränderungen der Sensitivität postsynaptischer Rezeptoren ("Hypothese einer verringerten postsynaptischen α_2 -noradrenergen Rezeptorempfindlichkeit" (129)).

Die traditionelle Vorstellung von der neuronalen Erregungsübertragung wurde in den letzten Jahren erweitert, eine Beeinflussung "klassischer" Transmittersysteme durch sog. "Neuromodulatoren" angenommen (57, 109, 145). Damit wird es denkbar, daß biologische Veränderungen in der Depression auch in einer Veränderung neuromodulatorischer Prozesse bestehen könnten. Dies soll am Beispiel der in der Depression nachgewiesenen verringerten α_2 -Rezeptorsensitivität (4, 14, 26, 27, 131, 141, 178) weiter ausgeführt werden.

Die signifikant reduzierte STH-Sekretion nach Clonidin, einem α_2 -postsynaptisch-noradrenergen Rezeptoragonisten, wurde als reduzierte Sensitivität α_2 -postsynaptischer Rezeptoren oder damit verbundener Strukturen interpretiert (4, 14, 26, 27, 131, 141, 178). Befunde mit DMI, einem NA-reuptake-Hemmer (112, 169), wurden entsprechend gedeutet. Der Nachweis

einer reduzierten STH-Stimulation auch im freien Intervall deutet darauf hin, daß eine reduzierte α -2-Rezeptor-"Responsivität" darüberhinaus ein Vulnerabilitätsmerkmal depressiver Erkrankungen, ein "Traitmarker", sein könnte (93).

Eine Modulierung der α -2-Rezeptorsensitivität durch verschiedene Faktoren wie z.B. β -adrenerge Rezeptoraktivität (113), Nebennierenrindenkortikoide, Östradiol (190) und cholinerge Mechanismen (177) wird angenommen.

Eriksson et al., 1981 (50) demonstrierten eine Potenzierung der STH-Stimulation nach kombinierter Gabe von Clonidin und Morphin am Tier (Abb. 1), dies deutet auf eine Interaktion α -2-noradrenerger Rezeptoren mit endorphinergen Strukturen hin.

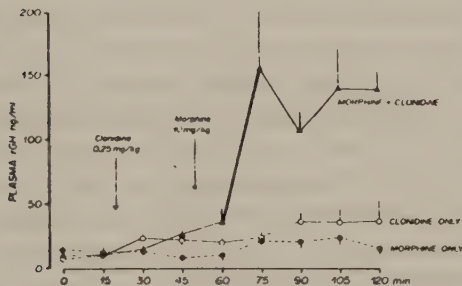


Abb. 1 : Wirkungen von Clonidin (0.5 mg/kg i.p.), Morphin (10 mg/kg i.p.) und Clonidin plus Morphin (in denselben Dosierungen) auf STH-Plasmakonzentrationen in Reserpin-vorbehandelten Ratten (10 mg Reserpin/kg i.p. 5 Stunden vor dem Experiment). Mittelwerte aus 3 Messungen + SEM sind dargestellt. Die maximalen STH-Plasmakonzentrationen nach kombinierter Behandlung waren signifikant höher als die Summe der maximalen STH-Plasmakonzentrationen nach alleiniger Gabe von Clonidin bzw. Morphin ($p < 0.05$, Student's t-Test) (nach Eriksson et al., 1981).

Brammert und Hökfelt, 1984 (15) zeigten am Menschen eine signifikante Reduzierung der STH-Stimulation nach Clonidin durch den Opiatrezeptorantagonisten Naloxon.

Weitere Hinweise auf einen funktionellen Zusammenhang zwischen α -₂- und Opiatrezeptoraktivierung resultieren aus der Antagonisierung der Clonidin-Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz durch Naloxon (53), aus der Antagonisierung physischer und psychischer Opiatentzugssymptome durch Clonidin (2, 67).

Diese funktionellen Zusammenhänge finden eine Entsprechung in biochemischen Befunden: α -₂- wie auch Opiatrezeptoren üben eine zelluläre Wirkung über die Hemmung der basalen als auch PGE₁-stimulierten cAMP-Synthese aus. Die nicht-additive Hemmung der α -₂-Rezeptor- und Opiatrezeptor-gekoppelten Adenylatzyklase deutet auf ein beiden Rezeptoren gemeinsames Adenylatzyklase-System hin (166). Eine Hemmung der β -noradrenerg stimulierten Adenylatzyklase durch Opiatrezeptoraktivierung (198) kann als weiterer Hinweis auf ein beiden Rezeptoren gemeinsames second messenger-System betrachtet werden. Hinweis für eine gemeinsame funktionelle Endstrecke ist auch die Beobachtung einer gleichzeitigen "downregulation" von α -₂- und Opiatrezeptoren nach Gabe von α -₂-noradrenergen Rezeptoragonisten (179).

Aghajanian 1985 (3) entwickelt, vom Befund einer Antagonisierung von Opiatentzugssymptomen durch Clonidin ausgehend, folgende Modellvorstellung einer funktionellen Beziehung zwischen α -₂- und Opiatrezeptoraktivierung (Abb. 2):

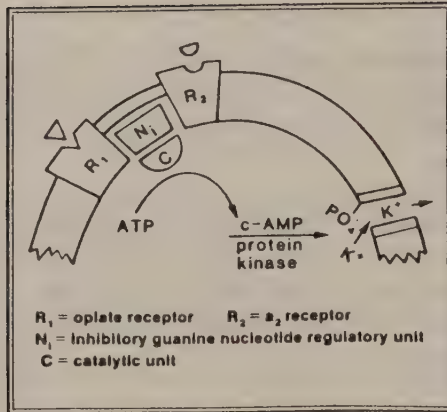


Abb. 2: In einem hypothetischen Schema ist dargestellt, wie Opiatrezeptoren (R_1) und Alpha-2-Rezeptoren (R_2) über eine gemeinsame funktionelle Endstrecke, die Adenylatzyklase und die Bildung von cAMP, eine biologische Reaktion auslösen, hier eine Hemmung der Entladerate der Neuronen des Locus coeruleus. Die beiden Rezeptoren sind negativ - mittels eines Guanin-Nucleotid-Regulator-Proteins (N_1) - an dieselbe katalytische Untereinheit der Adenylatzyklase (C) gekoppelt. Stimulierung des Opiat- oder Alpha-2-Rezeptors führt zu 1) einer Hemmung der Adenylatzyklase, 2) einem Abfall der cAMP-Spiegel, 3) einer Reduktion der Proteinphosphorylierung (via Proteininkinase), und schließlich 4) zur Öffnung der Kaliumkanäle, welche einen hyperpolarisierenden Ionenausstrom und eine Hemmung der Entladefrequenz des Neurons erzeugen (Aghajanian 1985).

Die Modellvorstellung von Aghajanian, 1985 (3) bringt zum Ausdruck, daß zwei verschiedene Rezeptoren, der Opiatrezeptor R_1 und der α_2 -Rezeptor R_2 , auf eine gemeinsame funktionelle Endstrecke konvergieren und über die Bildung von cAMP eine biologische Reaktion auslösen. Die Aktivierung eines Rezeptors moduliert zugleich Sensitivität und Ausmaß der Reaktion auf Stimulierung des anderen Rezeptors (166).

Auch das Konzept einer Cotransmitterfunktion von Guidotti et al., 1983 (79) hat eine Modulation der Rezeptoraktivität durch das endorphinerge System zum

Gegenstand, jedoch nicht durch Modulierung eines gemeinsamen second-messenger-Systems, sondern durch Modulierung der Rezeptorsensitivität (Abb. 3).

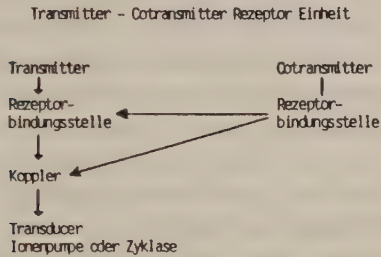


Abb. 3: Schematisches Modell einer Transmitter/Cotransmitter - Rezeptor - Interaktion nach Guidotti et al., 1983.

Unter Zugrundelegung dieser Modellvorstellung wäre eine ausreichende Freisetzung von Enkephalinen nötig, um den Rezeptor für Agonisten zu sensibilisieren.

Werden diese Modellvorstellungen auf die STH-Stimulation nach α_2 -Rezeptorstimulierung durch Clonidin übertragen, so würde dies bedeuten, daß die STH-Stimulation zugleich durch die endorphinerge Aktivität moduliert wird. Die reduzierte STH-Stimulation nach Clonidin an depressiven Patienten könnte reinterpretiert werden, die Hypothese einer alterierten endorphinerg-noradrenergen Interaktion bzw. einer reduzierten endorphinergen Aktivität erwogen werden. Bisherige Befunde an depressiven Patienten weisen auf eine alterierte Aktivität des endorphinergen Systems bzw. auf eine alterierte endorphinerg-noradrenerge Interaktion in der Depression hin.

1.2. Hinweise für eine veränderte Aktivität des endorphinergen Systems in der Depression

Beziehungen zwischen antidepressiver Wirkung und endorphinergen Mechanismen können hergestellt werden, es bestehen Hinweise für kovariierende endorphinerge und noradrenerge Mechanismen:

- eine deutliche Zunahme von 3H-Naloxonbindungsstellen unter Antidepressivagabe kann parallel zur Veränderung α -₂-noradrenerger Bindungsstellen (125) am Tier beobachtet werden (Vetulani, pers. Mitt.);
- die funktionelle Verknüpfung des Opiatrezeptors mit cAMP könnte von Bedeutung werden angesichts der Beobachtung, daß für sog. "atypische" Antidepressiva zwar eine Wirkung über das Adenylatzyklasesystem (201), nicht jedoch eine NA-Potenzierung am Rezeptor nachgewiesen werden konnte (188);
- eine Zunahme von Met-Enkephalin im Hypothalamus und Limbischen System unter ECT-Therapie konnte in enger zeitlicher Kovariation mit der klinisch antidepressiven Wirkung beobachtet werden (89);
- wiederholte ECT-Behandlung induzierte eine Morphintoleranz in opiat-naiven Ratten, was durch eine Aktivierung von Endorphinen interpretiert wurde (7);
- Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva hatte eine erhöhte Sensibilität des ZNS für die analgetische Wirkung von Morphin zur Folge (119);
- eine Zunahme der Enkephalinkonzentration in Striatum und Nucleus accumbens unter chronischer Lithiumtherapie konnte demonstriert werden (64);
- auf die antidepressive Wirksamkeit der sog. "Opiumkur" wird hingewiesen (51);

- ein hohes Risiko für depressive Erkrankungen wurde während der ersten 90 Tage nach Entzug von chronischer Methadonadministration festgestellt; diese depressiven Syndrome konnten gleichermaßen effizient mit Antidepressiva oder Methadon-Resubstitution behandelt werden (68).

Veränderungen psychischer, neuroendokriner und analgetischer Funktionen in der Depression können als Alterierung charakteristischer Funktionen des endorphinergeren Systems interpretiert werden:

Vorherrschende Symptome wie Störungen der Affektivität im Sinne einer Anhedonie (8, 22) und Störungen sog. "Reward"funktionen (187) waren ursprünglich Ausgangspunkt der Endorphinhypothese affektiver Störungen (29, 39, 107, 144, 200). Beobachtungen, daß Depressive keine Opiatabhängigkeit und kein Suchtverhalten entwickeln (49) oder keine euphorischen Reaktionen nach Opiatgabe zeigen (92), könnten ebenso als Veränderungen endorphinerger Funktionen interpretiert werden.

Veränderungen des Schmerzempfindens an depressiven Patienten werden berichtet (38).

Eine alterierte Stimulierbarkeit neuroendokriner Systeme durch Opiatrezeptoragonisten wurde nachgewiesen: eine reduzierte PRL-Sekretion nach Gabe von Morphin und Methadon an endogen depressiven Patienten (51, 99, 118, 159), ein frühzeitiger "escape" der Morphin-induzierten Cortisol-suppression an Patienten, welche zugleich durch einen pathologischen Dexamethason-Hemmtest charakterisierbar waren (208, 210).

Die Ausführungen zeigen, daß eine alterierte endorphinerge Aktivität nicht nur in Zusammenhang mit einer reduzierten α -2-Rezeptoraktivität angenommen werden kann. Die Alterierung psychischer, analgeti-

scher und neuroendokriner Funktionen in der Depression können als Alterierung charakteristischer Funktionen des endorphinergen Systems interpretiert werden. Eine alterierte endorphinerge Aktivität könnte generelleres Korrelat depressiver Erkrankungen sein.

1.3. Charakteristische Wirkungen des endorphinergen Systems

Wirkungen auf psychische Funktionen: die euphorisierende Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden:

Endogene Liganden der Opiatrezeptoren können als natürliche euphorigene Neuromodulatoren postuliert werden, da elektrische Selbststimulation von Gehirnregionen mit einem hohen Anteil an Opiatrezeptoren durch Naloxon antagonisiert werden kann (8). Die Selbstadministration von Met- und Leu-Enkephalin (8) sind weiterer Hinweis für die "reinforcing properties" der Opiate.

Eine wichtige Rolle des noradrenergen Systems wird angenommen: Selbststimulation ist durch Elektroden, welche unmittelbar im Locus coeruleus implantiert sind, induzierbar (181). Catecholamine potenzieren Selbstadministrationsverhalten; ein hohes Ausmaß der Selbstadministration von Clonidin und dessen Antagonisierung durch Phenoxybenzamin, die Beobachtung euphorischer Reaktionen ausschließlich an Probanden mit erhöhtem MHPG unter Opiatgabe sind weitere Hinweise für funktionelle Beziehungen zwischen endorphinergen und noradrenergen Mechanismen. Das Selbststimulationsverhalten kann durch Ausschaltung des noradrenergen oder dopaminergen Systems unterbunden

werden, dies demonstriert eine Beteiligung beider catecholaminergen Systeme an der Opiatmodulation psychischer Prozesse (Zusammenfassung 204). Diesen engen funktionellen Beziehungen entsprechen histochemisch nachweisbare enge Verknüpfungen zwischen enkephalineren und noradrenergen Neuronen in Locus coeruleus und Bereichen des Limbischen Systems (103).

Die euphorisierende Wirkung von Opiaten setzt eine Interaktion des endorphineren mit noradrenergen und dopaminergen Systemen voraus.

Wirkungen auf das Schmerzempfinden: die analgetische Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden

Die Beeinflussung des Schmerzempfindens zählt zu den charakteristischen Wirkungen einer Opiatrezeptorstimulation durch Opiate und Opioid Peptide (9, 192).

Notwendige Voraussetzung für die analgetische Wirkung ist die Vermittlung durch "klassische" Transmittersysteme, catecholaminergen und serotonergen Systemen wird wesentliche Bedeutung zugemessen (192). Experimentelle Befunde favorisieren eine größere Bedeutung des noradrenergen Systems (12), die analgetische Wirkung von Morphin kann durch α -Blocker gehemmt werden (111). Eine signifikante analgetische Potenz des α -₂-noradrenergen Rezeptoragonisten Clonidin (148) legt - wie bereits ausgeführt - funktionelle Beziehungen des endorphineren Systems zu α -₂-noradrenergen Mechanismen nahe.

Die analgetische Wirkung von Opiaten setzt eine Interaktion des endorphineren mit vorwiegend noradrenergen und serotonergen Transmittersystemen voraus.

Tab. 1: Übersicht über bisherige Humanbefunde zur Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden auf die Prolaktin-, Wachstumshormon- und Cortisolsekretion

Opiat-agonist	Dosis	Applika-tions-modus	PRL	GH	CORTI-SOL	Autoren	
β - E	5-10mg	i.c.v.	↑	0	-	Foley et al.	1979
β - E		i.v.	↑	0	-	Foley et al.	1979
β - E	10mg/kg in 30min		↑	0	0	Catlin et al.	1980
β - E	10-15mg		↑	0	-	Schulz et al.	1980
β - E	2.5mg		↑	0	-	Reid et al.	1981
β - E	3mg	intra- thecal- ly	↑	0	0	Oyama et al.	1982
β - E	0.3-3.0g/ kg/min/ 30min		↑	0	↓	Taylor et al.	1983
FK 33 824	0.5mg	i.m.	↑	↑	↓	del Pozo et al.	1978
FK 33 824	0.25mg	i.v.	↑	↑	↓	Stubbs et al.	1978
FK 33 824		i.v.	↑	-	-	Brownell et al.	1980
FK 33 824	0.25mg	i.v.	↑	0	↓	Delitala et al.	1981
oder	1mg	i.m.					
FK 33 824	1mg	i.v.	↑	↑	↓	Demura et al.	1981
FK 33 824					↓	Gaillard et al.	1981
FK 33 824	1mg/30min	i.v.	↑	↑	↓	Grossman et al.	1981
FK 33 824	0.25mg	i.v.	↑	↑	↓	Delitala et al.	1983
FW 34 569	0.5mg	i.m.	-	↑	-	Lindeberg et al.	1981
Morphin	16mg	sc.	-	-	↓	McDonald et al.	1959
Morphin	10mg	i.v.	↑	0	0	Tolis et al.	1975
Morphin	5mg	i.v.	↑	-	-	Extein et al.	1981
Morphin	10mg	i.v.	↑	0	↓	Delitala et al.	1983
Morphin	5mg	i.v.	↑	-	↓	Zis et al.	1984
Morphin	5mg	i.v.	↑	-	-	Robertson et al.	1984
Methadon	10mg od. 5mg				0	Mendelson et al.	1975
Methadon	5mg	i.v.			↓	Gold et al.	1980
Methadon	10mg	i.m.	↑	↑	-	Judd et al.	1982
Methadon	10mg	i.v.	↑	↑	↓	Delitala et al.	1983
Demorphin	5.5µg/kg/ min; 30min		↑	0	↓	Degli-Uberti et al.	1983
Heroin	10mg		↑	-	-	Ellingboe et al.	1980
Heroin	10mg		-	-	-	Mendelson et al.	1980
Pentazocin	30mg	i.v.	↑	0	↓	Delitala et al.	1983
Nalorphin	5mg	i.m.	↑	↑	↓	Rolandi et al.	1981
Nalorphin	10mg	i.v.	↑	↑	↓	Delitala et al.	1983

Die in Tab. 1 dargestellten Humanbefunde wurden z.T. der Übersicht von Morley, 1983 (143) entnommen

- nicht untersucht, 0 kein Effekt, ↑ Zunahme, ↓ Abnahme

Die neuroendokrinen Wirkungen von Opiaten und Opioid Peptiden:

Opiate und Opioid Peptide modulieren neuroendokrine Systeme:

Tier- und humanexperimentelle Untersuchungen demonstrieren übereinstimmend eine PRL-Stimulierung durch Opiate (134, 139, 140, 193). Bisherige Humanbefunde einer PRL-Stimulierung durch Opiatagonisten sind in Tab. 1 dargestellt.

Eine Beteiligung von Opiatrezeptoren wird angenommen: Applikation von Naloxon am Tier in einer Dosis von 0.2 mg/kg (20, 116, 135, 158, 176) vor Gabe eines Opiatagonisten blockiert die opiat-induzierte PRL-Stimulation, entsprechende Befunde mit Naloxon in einer relativ niedrigen Dosierung von 0.4 mg/70 kg existieren am Menschen (41, 42, 74, 189).

Die PRL-Stimulierung durch Opiate wird durch Transmittersysteme vermittelt: eine Modulation des dopaminergen Systems durch präsynaptische Inhibierung der DA-Freisetzung wird mit großer Übereinstimmung diskutiert (10, 56, 73, 78, 133, 197), von einigen Autoren auch eine Beteiligung des serotonergen Systems (183).

Die Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden auf die STH-Sekretion kann durch einheitliche tierexperimentelle Befunde einer STH-Stimulierung (134, 139, 193), kontroverse Befunde hingegen am Menschen charakterisiert werden: Während nach Gabe des synthetischen Enkephalin-Analogs FK 33-824, nach Methadon und Nalorphin eine STH-Stimulation berichtet wird, kann nach β -Endorphin, Morphin und Pentazocin keine STH-Freisetzung beobachtet werden (Tab. 1).

Untersuchungen mit Naloxon in einer Dosierung von 0.2 mg/kg am Tier (20, 35, 114, 133, 158, 167) und in Dosierungen im Bereich von 0.4 und 4 mg/70 kg am Menschen (10, 41, 42, 189) können als Hinweis für eine Beteiligung des Opiatrezeptors an der opiat-induzierten STH-Sekretion interpretiert werden.

Auch für die Opiatmodulation der STH-Sekretion wird eine Beteiligung "klassischer" Transmittersysteme diskutiert: neben dopaminergen (194), serotonergen (31), cholinergen und histaminergen Mechanismen (23, 24, 150) und Somatostatin (45, 88) vor allem eine Interaktion mit dem noradrenergen System (104), im besonderen mit α -₂-noradrenergen Rezeptoren (50, 102). Die bedeutende Rolle des noradrenergen Systems in der Kontrolle der STH-Freisetzung (18) kann als zusätzlicher Hinweis für eine Interaktion endorphin-erger und noradrenerger Mechanismen betrachtet werden.

Nur wenige tierexperimentelle Studien konnten bisher eine Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden auf Catecholaminplasmakonzentrationen demonstrieren (33, 122): nach Gabe von β -Endorphin und Morphin war eine Erhöhung von NA, A und DA nachweisbar. Keine Untersuchungen zur Wirkung von Opiaten auf die Catecholaminplasmakonzentrationen liegen bisher am Menschen vor. Eine Beteiligung von Transmittersystemen konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, im besonderen eine Beteiligung von cholinergen und Somatostatin-Neuronen (122).

Die Wirkung von Opiaten und Opioid Peptiden auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System besteht in einer Reduktion der Cortisolplasmakonzentrationen, dieser Befund wurde am Menschen übereinstimmend nach Gabe verschiedener Opiatagonisten erhoben

(Tab. 1). Tierexperimentelle Befunde hingegen berichten auch eine Zunahme von Cortisol (21, 134, 193).

Eine wichtige Rolle in der Vermittlung der Opiatwirkung auf Cortisol wird dem noradrenergen System zugeschrieben (75, 77). Auch dies deutet darauf hin, daß eine endorphinerg-noradrenerge Interaktion ein wichtiges Prinzip der Opiatwirkung sein könnte (77).

In diesem Zusammenhang ist eine Beteiligung des endorphinergen Systems an der tonisch-inhibitorischen Kontrolle der Cortisolbasalsekretion von Bedeutung (11, 138, 203).

Opiate und Opioid Peptide hemmen die Gonadotropin-Sekretion (140, 193) und beeinflussen TSH (199), auch diese Wirkungen sind von Transmittersystemen abhängig (164, 199).

Aus der Darlegung der euphorisierenden, analgetischen und neuroendokrinen Opiatwirkungen wird deutlich, daß wesentliches Charakteristikum dieser Opiatwirkungen die Modulierung klassischer Transmittersysteme, vornehmlich catecholaminerger Systeme, ist. Die Modulierung von Transmittersystemen ist notwendige Voraussetzung für diese Opiatwirkungen. Diese indirekte Natur der Opiatwirkung ist kennzeichnend für die neuromodulatorische Funktion des endorphinergen Systems. Die Opiatwirkungen können als Korrelate einer Interaktion des endorphinergen Systems mit klassischen Transmittersystemen begriffen werden.

Dies bedeutet: veränderte Funktionen des endorphinergen Systems in der Depression könnten als Korrelate einer veränderten endorphinerg-catecholaminerger Interaktion begriffen werden. Ausgehend von der verringerten STH-Stimulation nach Clonidin war bereits - nach Aghajanian 1985 (3) und Guidotti et al., 1983

(79) - eine veränderte endorphinerg-noradrenerge Interaktion in der Depression angenommen worden. Diese veränderte Interaktion könnte generelleres Korrelat depressiver Syndrome sein.

1.4. Multiple Opiatrezeptoren

Martin et al., 1976 (126) postulierten aufgrund pharmakologischer Untersuchungen heterogene Gruppen von Opiatrezeptoren, μ -, κ - und σ -Rezeptoren. Lord et al., 1977 (123) differenzierten μ -Rezeptoren, κ -Rezeptoren und einen weiteren Opiatrezeptorsubtyp, einen σ -Rezeptor. Zusätzlich wurde ein ϵ -Rezeptor klassifiziert (206). Die biochemische und pharmakologische Charakterisierung multipler Opiatrezeptoren und ihrer Liganden war Gegenstand vieler Untersuchungen (90, 108, 149, 182, 205, 211).

Opiate bzw. Opioid Peptide können durch ihre Affinität für die einzelnen Opiatrezeptorsubtypen klassifiziert werden. Sie beeinflussen meist mehrere Rezeptoren gleichzeitig, sodaß ihre pharmakologischen Wirkungen ihre unterschiedlichen Affinitäten für verschiedene Opiatrezeptoren wiedergeben (211). Auf der Basis bisheriger Befunde kann keine Beziehung zwischen bestimmten Opiatrezeptoren und spezifischen pharmakologischen Wirkungen hergestellt werden (82, 83). Vielmehr kann eine Beteiligung verschiedener Opiatrezeptoren an einzelnen charakteristischen Opiatwirkungen, eine Beteiligung eines bestimmten Opiatrezeptors an verschiedenen Opiatwirkungen nachgewiesen werden (82, 83).

Die Beteiligung spezifischer Opiatrezeptorsubtypen an den neuroendokrinen Wirkungen der Opiate ist vergleichsweise wenig untersucht. Tierexperimentelle

Studien konnten - durch Gabe selektiver Opiatrezeptorantagonisten - eine Beteiligung von μ - und κ -Rezeptoren an der PRL-Stimulation (87, 105, 106), eine Beteiligung von δ -Rezeptoren an der STH-Stimulation (105, 106), eine fragliche Beteiligung von δ -Rezeptoren an der Cortisolreduktion (87), eine Beteiligung von μ - oder δ -Rezeptoren an der Catecholaminstimulation (33) demonstrieren.

Eine einzige humanexperimentelle Untersuchung liegt bisher vor: Delitala et al., 1983 (42) verglichen neuroendokrine Wirkungsprofile von Opiaten unterschiedlicher Subtypselektivität. Sie schlossen auf eine Beteiligung von ϵ -Rezeptoren an der PRL-Stimulation, von μ -Rezeptoren an der TSH-Stimulation, von δ - oder κ -Rezeptoren an der Cortisolreduktion, von κ - oder ϵ -Rezeptoren an der LH-Reduktion. Keine interpretierbaren Hinweise ergaben sich für STH.

Die Beteiligung spezifischer Opiatrezeptoren an den psychotropen Opiatwirkungen ist ebenso wenig untersucht. Tierexperimentelle Untersuchungen der "reinforcing and discriminative stimulus properties" von Opiaten weisen auf eine Bedeutung von μ - und κ -Rezeptoren hin (32, 154, 207).

Gezielte Überprüfungen am Menschen liegen nicht vor; die euphorisierende Wirkung von Morphin läßt auf eine Beteiligung von μ -Rezeptoren schließen. Die euphorisierende Wirkung selektiver δ -Agonisten wurde kaum untersucht, das einzige am Menschen überprüfte Opiat mit hoher δ -Rezeptoraffinität, das Enkephalinanalog FK 33-824, ist nicht liquorgängig (43, 142) und besitzt zudem eine hohe μ -agonistische Komponente. Opiate mit κ -agonistischer Komponente (κ -Agonisten/ μ -Antagonisten) wurden bisher am Menschen aufgrund ihres geringen Suchtpotentials eingesetzt (173).

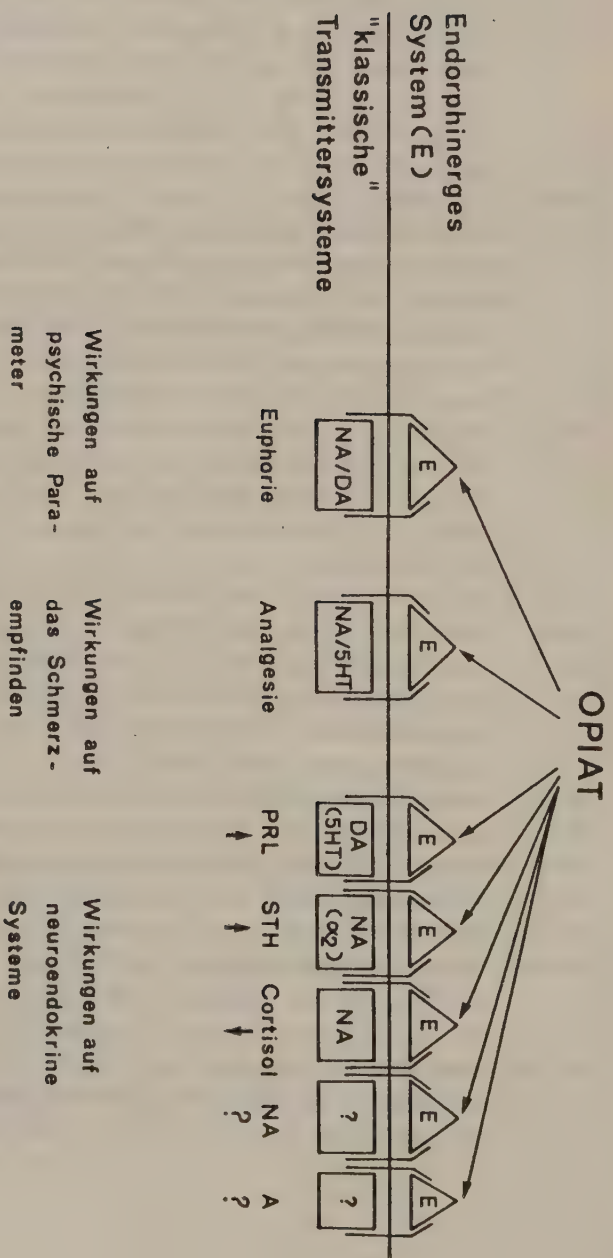


Abb. 4 : Schema eines psychoneuroendokrinen Stimulationstests

1.5. Konzeption eines psychoneuroendokrinen Opiatrezeptor-stimulationstests

- Die Überprüfung der endorphinergen Aktivität sollte durch Überprüfung charakteristischer endorphinergere Funktionen geschehen:

Wie bereits dargelegt, kann die Opiatwirkung durch ihre indirekte Natur charakterisiert werden, Opiate üben ihre Wirkungen durch Modulierung monoaminerger Transmittersysteme aus. Diese Wirkungsweise wurde für die psychischen, analgetischen und neuroendokrinen Opiatwirkungen veranschaulicht. Eine Überprüfung der endorphinergen Aktivität durch Überprüfung dieser (modulatorischen) Funktionen scheint also die Strategie der Wahl.

Die Überprüfung möglicher Veränderungen endorphinergere Aktivität erfolgte bisher unter der Grundannahme eines "Endorphinüberschusses" bzw. "Endorphinmangels", führte jedoch zu keinen überzeugenden Ergebnissen (29, 39, 107, 144, 200).

- Die Überprüfung der endorphinergen Aktivität sollte durch Überprüfung mehrerer Parameter geschehen:

Da zugleich mehrere Transmittersysteme durch das endorphinerge System moduliert werden, wird eine parallele Erfassung mehrerer endokriner und psychischer Parameter notwendig. Der Vergleich mehrerer Parameter nach Opiatrezeptorstimulierung ermöglicht eine weitere differentialdiagnostische Differenzierung von endorphinergen und monoaminerger Mechanismen (143).

- Die Überprüfung der endorphinergen Aktivität sollte durch selektive Überprüfung geschehen:

Der Nachweis multipler Opiatrezeptoren macht zugleich eine selektive Überprüfung endorphinergere Funktionen notwendig.

Abb. 4 stellt das Prinzip dieses psychoneuroendokrinen

nen Opiatrezeptorstimulationstests dar, kennzeichnend ist die parallele Erfassung psychischer und neuroendokriner Funktionen. Auf eine Überprüfung analgetischer Funktionen wird verzichtet, um die Erfassung psychischer und neuroendokriner Variabler nicht durch potentielle Stressreize zu konfundieren.

Dieser psychoneuroendokrine Opiatrezeptorstimulationstest unterscheidet sich von den bisherigen Opiatrezeptorstimulationstests:

Die Möglichkeit und Notwendigkeit einer parallelen Überprüfung neuroendokriner und psychischer Parameter wurde nicht berücksichtigt. Die Arbeitsgruppen beschränkten sich auf die Untersuchung eines einzigen neuroendokrinen Parameters, der PRL-Sekretion (51, 52, 99, 152, 159) oder der Cortisolsekretion (208, 210). Keine Untersuchungen der STH-Stimulierbarkeit durch Opiate liegen vor. Die euphorisierende Opiatwirkung als zusätzlicher Indikator wurde nicht berücksichtigt, psychische Veränderungen nur zur Beurteilung möglicher antidepressiver Effekte erfaßt (51, 52). Die mangelnde theoretische Berücksichtigung der modulatorischen Funktion des endorphinergen Systems erlaubt keine fruchtbare Interpretation der Befunde: unter Zugrundelegung der bisherigen Ausführungen können neuroendokrine Reaktionen zunächst nicht als Hinweis auf die Opiatrezeptoraktivität, nicht als Hinweis auf ein Transmittersystem, sondern nur als Aussage über die Interaktion begriffen werden. Erst durch den Vergleich mehrerer Parameter nach Opiatrezeptorstimulation ist eine differentialdiagnostische Differenzierung möglich.

Der Forderung nach einer selektiven Überprüfung des endorphinergen Systems, welches sich aus der Berücksichtigung multipler Opiatrezeptoren ergibt, wurde nicht entsprochen (51, 52, 99, 159).

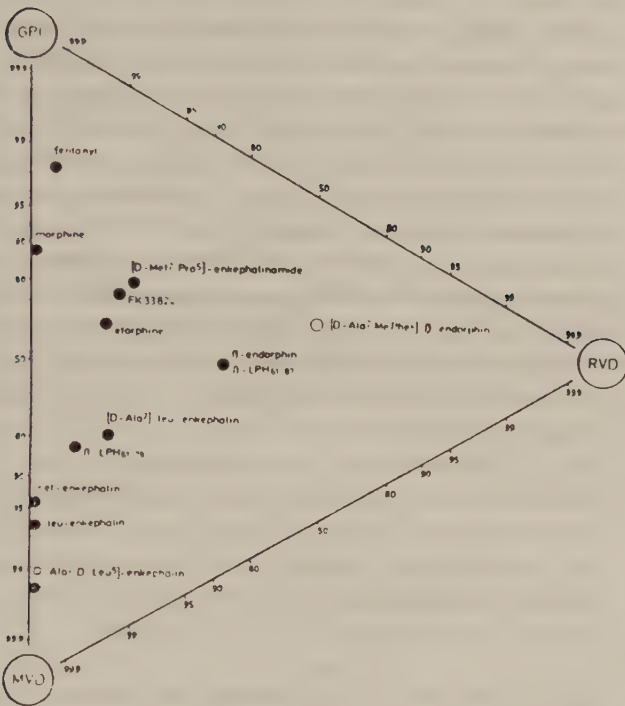


Abb. 5: Opiolide sind in dem Dreieck entsprechend ihren Potenzen in der GPI (Guinea Pig Ileum) -, MVD (Mouse Vas Deferens) - und RVD (Rat Vas Deferens) - Präparation, Mu- bzw. Delta- bzw. Eta-Rezeptorpräparationen, angeordnet. Die Seiten des Dreiecks stellen relative Potenzen, in einer Prozentskala ausgedrückt, dar. Die Position einer Substanz entspricht ihrer Präferenz für die jeweiligen Rezeptorsubtypen. Demgemäß bringt die Position von (D-Ala², D-Leu⁵) - enkephalin im unteren Bereich der MVD-GPI-Skala am Punkt 99.1 % eine 99.1 %ige Selektivität für den Delta-Rezeptor und eine 0.9 %ige Selektivität für den Mu-Rezeptor zum Ausdruck (nach Wüster et al., 1979).

1.6. Charakterisierung des μ -Rezeptoragonisten Fentanyl im Vergleich zu Morphin und Nalbuphin

Fentanyl (FE) kann als hochselektiver Opiatagonist mit hoher μ -agonistischer Potenz charakterisiert werden (206) (Abb. 5). Es bestehen langjährige klinische Erfahrungen mit FE in der Anästhesie, experimentelle Untersuchungen dieses Opiatagonisten beschränken sich daher im wesentlichen auf anästhetische Fragestellungen. Bisher liegen keine tier- und humanexperimentellen (Tab. 1) Untersuchungen der neuroendokrinen Wirkungen von FE vor, auch keine Untersuchungen eines μ -Rezeptoragonisten vergleichbarer Potenz (Tab. 1). Euphorisierende und subjektive Wirkungen von FE waren im Rahmen der Beurteilung des Suchtpotentials von Drogen erfaßt worden (96), tierexperimentelle Untersuchungen weisen auf "rewarding properties" von FE hin (154). Keine Befunde einer parallelen Erfassung neuroendokriner und psychischer Wirkungen eines Opiatagonisten liegen bisher vor. FE besitzt im Vergleich zu Morphin eine ca. 50 bis 300-fache analgetische Potenz (70, 81, 202), seine Rezeptoraffinität im in vitro binding assay beträgt das ca. 3-fache von Morphin (95, 120).

Der "klassische" μ -Rezeptoragonist Morphin besitzt im Vergleich zu FE eine geringer ausgeprägte Affinität zu μ -Rezeptoren (182, 205, 206), jedoch eine gewisse Affinität zu σ -Rezeptoren, eine geringere Affinität zu k-Rezeptoren (205). Tier- und humanexperimentelle (Tab. 1) Untersuchungen der neuroendokrinen Wirkungen von Morphin liegen vor, jedoch - im Gegensatz zu wenigen Tierexperimenten (33, 122) - keine Untersuchungen der Morphinwirkung auf Catecholaminplasmakonzentrationen. Euphorisierende Wirkungen von Morphin bzw. "rewarding properties" dieser Substanz wurden

intensiv untersucht (96, 192, 207), euphorisierende und neuroendokrine Wirkungen von Morphin bisher jedoch nicht gleichzeitig erfaßt.

Nalbuphin kann als μ -Antagonist/ κ -Agonist charakterisiert werden, mit einer relativ ausgeprägten μ -antagonistischen Wirkkomponente und einer deutlichen Affinität zum κ -Rezeptor (173). Keine tier- und humanexperimentellen Untersuchungen der neuroendokrinen Wirkungen dieses Antagonisten/Agonisten liegen vor (Tab. 1), aus dieser Klasse wurden bisher nur die μ -Antagonisten/ κ -Agonisten Nalorphin und Pentazocin untersucht. Antagonisten/Agonisten wurden bisher am Menschen aufgrund ihres geringen Suchtpotentials eingesetzt (173), es gibt jedoch tierexperimentelle Hinweise auf "rewarding properties" dieser Klasse (207).

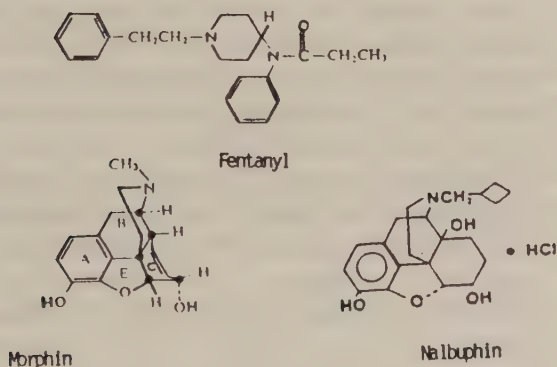


Abb. 6: Chemische Struktur von FE, Morphin und Nalbuphin

1.7. Fragestellung und Ziel der vorliegenden Arbeit

Die Untersuchung charakteristischer neuroendokriner und psychischer Opiatwirkungen in der Depression kann folgendermaßen begründet werden:

1. Endorphinerge Mechanismen modulieren α -₂-Rezeptoren, die reduzierte α -₂-Rezeptorsensitivität in der Depression könnte auf eine veränderte Aktivität des endorphinergen Systems zurückführbar sein.
2. Endorphinerge Mechanismen modulieren neuroendokrine und psychische Funktionen, welche in der Depression verändert sind. Deshalb könnte eine veränderte endorphinerge Aktivität angenommen werden.

Da endorphinerge Funktionen durch multiple Opiatrezeptoren vermittelt werden, sollten diese Funktionen durch selektive Opiatrezeptorstimulation überprüft werden. Als Opiatrezeptoragonist besonders hoher Selektivität kann der hochpotente μ -Agonist Fentanyl (FE) bezeichnet werden, eine langjährige klinische Erfahrung mit diesem Opiatagonisten besteht in der Anästhesie. Da bisher weder tier- noch humanexperimentelle Untersuchungen der neuroendokrinen und psychischen Wirkungen dieses Opiatagonisten vorliegen, sollten zunächst - als Grundlage für Untersuchungen an Patienten - Beziehungen zwischen FE-Dosen und FE-Wirkungen an gesunden Probanden untersucht werden.

Um weiteren Aufschluß über die Modulation neuroendokriner und psychischer Parameter durch Opiate zu gewinnen, im besonderen über

1. den spezifischen Einfluß μ -agonistischer Mechanismen auf neuroendokrine und psychische Parameter, und
2. eine differentielle Modulierung neuroendokriner und psychischer Parameter durch Opiatagonisten unterschiedlicher Rezeptorselektivität,
sollten zwei weitere Opiate in die Untersuchungen miteinbezogen werden: der "klassische" Opiatagonist Morphin, ein μ -Rezeptoragonist geringerer Potenz, und der μ -Antagonist/ κ -Agonist Nalbuphin.

In diesem Zusammenhang sollten folgende Untersuchungen an gesunden Probanden durchgeführt werden:

1. eine Untersuchung der Wirkung zunehmender FE-Dosen auf PRL-, STH-, Cortisol-, NA- und A-Plasmakonzentrationen
2. eine standardisierte Erfassung der Wirkung zunehmender FE-Dosen auf psychisches Befinden
3. eine zusätzliche Untersuchung nicht vollständig erfaßter FE-Wirkungen durch Gabe der Standarddosis 0.2 mg/70 kg und Modifizierung der Meßzeitpunkte
4. eine Untersuchung der Wirkung 0.2 mg FE/70 kg äquipotenter Dosen von Morphin und Nalbuphin auf beschriebene neuroendokrine und psychische Parameter
5. ein Vergleich der Wirkungen von FE mit Morphin und Nalbuphin.

2. METHODEN

2.1. Fentanyl Dosis-Findungs-Studie

2.1.1. Experimentelle Durchführung

Versuchspersonen:

14 männliche Probanden im mittleren Alter von 29.0 ± 4.6 Jahren (21-40 Jahre), mit einem mittleren Körpergewicht von 73.0 ± 5.4 kg (63-81 kg), wurden in die Studie miteinbezogen.

Einschlußkriterien waren:

- ein Alter von mindestens 18, höchstens 60 Jahren
- ein Körpergewicht ± 20 % des Idealgewichts
- Laborbefunde, welche sich ohne Ausnahme im Normbereich bewegten (grenzwertige Befunde wurden bereits als Ausschußkriterium erachtet; die Laborbefunde waren im Rahmen eines obligatorischen Probandenscreenings erhoben worden)
- keine bestehenden oder behandlungsbedürftigen somatischen oder psychischen Erkrankungen
- keine (regelmäßige) Einnahme von Medikamenten innerhalb der letzten 6 Monate vor Durchführung des Experiments
- keine nachweisbare allergische Diathese
- ein Alkoholkonsum von maximal 1 l Bier/Tag bzw. Äquivalent
- keine Drogenanamnese bzw. Drogenmißbrauch

Die Probanden wurden über Ablauf und Risiken des Experiments sowie über mögliche Nebenwirkungen aufgeklärt, gaben ihr schriftliches Einverständnis gemäß KMS-V-101 863 und IA 8-5/112 614 und erhielten Verhaltensrichtlinien zur Vorbereitung auf den Versuchs-

tag. 24 Stunden vor dem Experiment sollte auf Alkohol verzichtet, 10 Stunden zuvor keine Nahrung mehr eingenommen werden. Ein ausreichender Nachtschlaf (ca. 7 Stunden) sollte garantiert, keine größeren Umstellungen des Schlaf-Wach-Rhythmus vorausgegangen sein, psychischer und physischer Streß sowie besondere körperliche Aktivitäten am Morgen vor dem Experiment vermieden werden. Ziel dieses Vorgehens war, zum Zeitpunkt der Untersuchung Grundumsatzbedingungen herzustellen.

Versuchsdurchführung:

Der Durchführung der Dosis-Findungs-Studie wurde ein Versuchsplan mit Meßwiederholungen (Blockdesign, $n=11$) zugrundegelegt, wobei die Reihenfolge der experimentellen Bedingungen (NaCl, 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg) innerhalb jeder Person zufällig variierte. Die Methode der Meßwiederholung wurde gewählt, um interindividuelle Unterschiede reduzieren zu können; um das methodische Problem der Meßwiederholungen, die Erzeugung voneinander abhängiger Effekte, weitgehend zu minimieren, wurden die Experimente in Abständen von mindestens 3, maximal 5 Wochen durchgeführt.

Die Durchführung erfolgte einfachblind, eine Kenntnis der Dosierung schien aus Sicherheitsgründen - erste Humanuntersuchung dieser Art - für den Probanden angebracht.

6 Probanden konnten nicht unter der Dosierung mit 0.25 mg FE/70 kg untersucht werden, anstatt dessen wurde 3 anderen Probanden diese Dosierung verabreicht. Da diese Probanden nicht mehr unter den übrigen FE-Dosierungen untersucht wurden, wurde eine Placebokontrolle 3 Wochen vor bzw. nach dem Verum-Versuch durchgeführt.

Am Tag des Experiments trafen die Probanden um ca. 8.00 Uhr im Labor ein, zunächst wurden folgende Informationen erhoben und im sog. "Versuchsfragebogen" dokumentiert: Angaben zu Körpergröße, Körpergewicht, potentielltem Gewichtsverlust pro definiertem Zeitraum, Biorhythmus, somatischen und psychischen Erkrankungen, Familienanamnese, im besonderen nachweisbare psychiatrische Erkrankungen in der Familie, Menge und Art des Alkoholkonsums pro Tag, gesamte Dauer des Konsums in Jahren, Alkoholkonsum am Tag vor der Untersuchung, Menge und Art des Konsums an Nikotin, Kaffee, schwarzem Tee, Drogen. Im weiteren wurden der Zeitpunkt des Einschlafens, Aufwachens, die Schlafqualität, der derzeitige Allgemeinzustand, bestehende objektive und subjektive Streßfaktoren, Art des Herkommens und Anfahrtsdauer dokumentiert. Anschließend begaben sich die Probanden in den Versuchsraum, wo die Untersuchung im Liegen vorgenommen wurde. Nachdem sie eine entspannte Lage eingenommen hatten, wurde eine Oberarmmanschette zur Messung des Blutdrucks und Elektroden zur kontinuierlichen Aufzeichnung von EKG und Puls angelegt, und ein venöser Zugang durch Punktion der Vena cubitalis mittels eines Medicut-R-Systems geschaffen. Dieser wurde zwischen den Blutentnahmen mit einem Braunülestopfen verschlossen und nach jeder Blutentnahme durch Injektion von 0.5 bis 1 ml heparinisierter Kochsalzlösung (0.1 ml Heparin Nova auf 100 ml 0.9 %iger Kochsalzlösung) durchgängig gehalten. Insgesamt wurden bei jeder Abnahme jeweils 10 ml Blut für die Bestimmungen von PRL, STH, Cortisol und Glucose entnommen, weitere 10 ml für die Bestimmung von NA und A. Die Entnahme erfolgte mit heparinisierten Monovetten durch vorsichtige Aspiration, zuvor war das in der Kanüle befindliche Blut-Kochsalz-Gemisch beseitigt worden. Den Monovetten zur Abnahme von Blut für die NA- und

A-Bestimmung waren zuvor 100 µl Glutathion in einer Konzentration von 12.5 % zugesetzt worden.

Die Blutentnahmen zur Bestimmung von PRL, STH, Cortisol und Glucose erfolgten 60 Min (= 15 Min nach Legen des Medicut), 30 Min und unmittelbar vor Injektion (0 Min), in 15-minütigen Abständen bis zur 120. Min nach Injektion, Blutentnahmen zur Bestimmung von NA und A unmittelbar vor und 5, 10 und 15 Min nach Injektion. Zum Zeitpunkt 0 wurde FE in Dosierungen von 0.1, 0.2, 0.25 mg/70 kg (in NaCl, Volumen: 4 ml) bzw. NaCl (4 ml) intravenös verabreicht (Bolus in 15 Sek). Puls und Blutdruck wurden unmittelbar vor jeder Blutentnahme, nach Gabe von FE bzw. NaCl in 3-Min-Intervallen bis zur 15. Min gemessen. Parallel wurden die spontanen verbalen Äußerungen der Probanden protokolliert, eine VAS (Visuelle Analog Skala) zur Erfassung des psychischen Befindens zu den Zeitpunkten -30, 0, 15, 45, 90 und 120 Min vorgegeben.

Besondere experimentelle Vorkommnisse, potentielle Stressoren, somatische Symptome und das Auftreten von Nebenwirkungen wurden im Versuchsprotokoll mit genauer Zeitangabe dokumentiert (Versuchsplan Tab.2). Kreislauf- und Atmungsparameter unterlagen einer beständigen Überwachung, die Probanden wurden kontinuierlich zum Durchatmen aufgefordert; für eventuelle Notfälle standen als spezifisches Antidot Narcanti (Naloxon) bereit, ein Sauerstoffgerät mit Maske, Cortison, Tavegil und Fenistil für den Fall akuter allergischer Reaktionen, Valium für eventuelle Panikzustände.

Nach Entnahme der letzten Blutprobe 120 Min nach Injektion und Entfernen des Medicuts wurden Kreislauffunktionen durch Kontrolle von Puls und Blutdruck

sowie die Atemfunktion noch einmal überprüft, Probanden, welche die höchste Dosierung von 0.25 mg FE/70 kg erhalten hatten, für weitere 2 Stunden überwacht. Das Führen eines Fahrzeugs wurde für 6 Stunden nach FE-Gabe untersagt, ebenso der Konsum von Alkohol noch am gleichen Tag.

Verarbeitung der Blutproben: nach Abnahme wurden die Proben in einem Eisbad bei -4° Celsius gekühlt, anschließend in einer auf 2° Celsius gekühlten Zentrifuge unter 4500 Umdrehungen pro Min 15 Minuten zentrifugiert, das überstehende Serum abpipettiert, auf die für die PRL-, STH-, Cortisol-, Glucose-, NA- und A-Bestimmung vorbereiteten Eppendorffgläschen (doppelte Probenkonservierung pro Abnahmezeit) verteilt und bei -70° Celsius (NA und A) bzw. bei -30° Celsius (restliche Hormone) tiefgefroren.

2.1.2. Zusatzuntersuchung mit FE

12 gesunde männliche Probanden im mittleren Alter von 28.3 ± 3.3 Jahren (20-39 Jahre), mit einem mittleren Körpergewicht von 72.0 ± 4.4 kg (65-80 kg) wurden zusätzlich untersucht. Die Kriterien für die Auswahl der Versuchspersonen und die experimentellen Bedingungen entsprachen denjenigen der FE-Dosis-Findungs-Studie. Es wurde eine Dosierung von 0.2 mg FE/70 kg verabreicht.

Die Durchführung des Experiments wurde in folgenden Punkten modifiziert:

Blutproben zur Bestimmung von NA und A wurden 5, 15 und 30 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg entnommen.

Die Psychometrie wurde erweitert:

Visuelle Analog Skalen zur Erfassung der FE-induzierten euphorisierenden Wirkung als auch des generellen Wohlbefindens wurden unmittelbar vor, 15, 30, 45 und 60 Min nach FE vorgegeben, eine gezielte Befragung anhand des sog. "FE-Fragebogens" (Anlage 6E, Anhang) unmittelbar vor und 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Min nach Injektion durchgeführt.

In den weiteren Ausführungen wird die FE-Dosis-Findungs-Studie als FE-I-Studie, die FE-Zusatzuntersuchung als FE-II-Studie bezeichnet.

2.2. Vergleichende Untersuchungen mit anderen Opiaten

2.2.1. Morphin-Studie

16 gesunde männliche Probanden im mittleren Alter von 27.4 ± 5.6 Jahren (20-38 Jahre) wurden in die Studie miteinbezogen. Es wurde eine bezüglich der analgetischen Wirkung 0.2 mg FE/70 kg äquipotente Dosis von Morphin, 10 mg/70 kg (176), gewählt. Der experimentellen Durchführung wurde der im Rahmen beider FE-Studien entwickelte Versuchsplan (Tab. 2) zugrundegelegt. Alle weiteren Bedingungen entsprachen ebenfalls den bereits beschriebenen.

2.2.2. Nalbuphin-Studie

16 gesunde männliche Probanden im mittleren Alter von 26.6 ± 6.7 Jahren (21-38 Jahre) nahmen an der Studie teil. Nalbuphin wurde in einer 0.2 mg/70 kg FE und 10 mg/70 kg Morphin äquipotenten Dosis von 20 mg/70 kg (176) untersucht. Experimentelle Durchführung und Versuchsbedingungen wie bereits beschrieben (Tab. 2).

2.3. Bestimmungsmethoden

2.3.1. Bestimmung neuroendokriner Parameter

PRL-Bestimmung:

Die PRL-Bestimmung erfolgte mit Hilfe des J-125-PRL Radioimmunoassays (RIA) der Firma Biosigma (FE-I-Studie) bzw. des J-125-PRL-RIA der Fa. Biermann (FE-II-Studie). Die intra- und interassay-Variabilität betrug in beiden Fällen 3 % bzw. 5 %. Das methodische Prinzip dieser Bestimmung basiert auf der Konkurrenz zwischen radioaktiv markiertem PRL (J-125-PRL) und Serum-PRL um die Bindung an spezifische PRL-Antikörper. Die an den Antikörper gebundenen Komponenten werden von den freien Komponenten durch Ausfällen mit einer Präzipitationslösung getrennt, die Radioaktivität dieses Präzipitats gemessen. Die Umrechnung der gemessenen Aktivitäten erfolgte mit Hilfe einer Standardkurve, der RIA der Fa. Biosigma war geeicht nach dem Referenzstandard der WHO 1 st IRP 75/504 $20 \mu\text{IU} = \text{I ng}$, der RIA der Fa. Biermann nach dem WHO-Standard 1 st IRP 75/504 $32.5 \mu\text{IU} = \text{I ng}$.

STH-Bestimmung:

Die Bestimmung von STH wurde mit Hilfe des J-125-RIA der Fa. Serono durchgeführt (137), die intra- und interassay-Variationskoeffizienten betrugen 10 % bzw. 14 %. Das Prinzip dieser Methode besteht - analog der PRL-Bestimmung - darin, daß STH in Serumproben (unmarkiertes Antigen) mit radioaktiv markiertem Antigen um eine feste und begrenzte Anzahl von Bindungsstellen eines spezifischen Antikörpers konkurriert, wodurch der Anteil des an den Antikörper gebundenen markierten Antigens reduziert wird. Die Konzentration

des an den Antikörper gebundenen radioaktiv markierten Antigens steht in inverser Relation zur Konzentration des unmarkierten STH im Probandenserum. Das an den Antikörper gebundene radioaktiv markierte STH wird von dem freien radioaktiven STH durch Präzipitation getrennt, die Radioaktivität des Präzipitats bestimmt. Die STH-Konzentration der Probanden wurde schließlich aus der Radioaktivität des an den Antikörper gebundenen STH durch Umrechnung der gemessenen Aktivitäten mit Hilfe einer Standardkurve ermittelt.

Cortisol-Bestimmung:

Diese erfolgte unter Anwendung des J-125-RIA der Fa. Biermann, mit einer intra- und interassay-Variabilität von 4 % bzw. 6 %. Das methodische Prinzip besteht in der Konkurrenz zwischen nichtmarkiertem Probandencortisol und J-125-markiertem Cortisol um die Bindung an spezifische Antikörper. Das an den Antikörper gebundene Cortisol wird durch Fällung vom freien ungebundenen Cortisol getrennt, die Radioaktivität des Antikörperpräzipitats bestimmt. Die Umrechnung erfolgte mit Hilfe einer Eichkurve.

NA- und A-Bestimmung:

Die Catecholamine wurden mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie mit elektrochemischer Detektion bestimmt (1). Die intra- und interassay-Variationskoeffizienten betrugen 6 % bzw. 7 %.

Glucose-Bestimmung:

Die Konzentration von Blutglucose wurde mittels der GOD-Perid-(R)-Methode der Firma Boehringer, Mannheim, bestimmt.

2.3.2. Psychometrische Evaluierung

Die Probanden wurden zu Beginn des Experiments instruiert, alle wahrgenommenen Veränderungen des psychischen oder körperlichen Befindens spontan zu äußern. Die verbalen Äußerungen wurden mit genauer Zeitangabe und als solche gekennzeichnet, kontinuierlich dokumentiert; Beobachtungen bezüglich des Grades der Spontaneität dieser verbalen Äußerungen, einer Beteiligung von Mimik und Gestik wurden zusätzlich vermerkt. Nachfragen des Versuchsleiters mit dem Ziel einer weiteren Differenzierung oder Präzisierung der subjektiven Empfindungen waren zugelassen und wurden als solche gekennzeichnet. Nach Abklingen der FE-Wirkung (ca. 60 Min nach Injektion) wurde der Proband aufgefordert, seine wesentlichen Eindrücke zusammenfassend zu beschreiben. Die Auswertung erfolgte durch Klassifikation der einzelnen verbalen Äußerungen anhand einer Reihe vorgegebener Kategorien, welche nach Evaluierung des gesamten Datenmaterials entwickelt worden waren (Anlage 6D, Anhang).

Parallel dazu wurde bei Durchführung der FE-Dosis-Findungs-Studie zunächst nur eine 100 mm Visuelle Analog Skala (VAS) mit den Polen "äußerstes Mißbehagen" = 0 mm und "äußerstes Wohlbefinden" = 100 mm zu den Zeitpunkten 0, 15, 45, 90 und 120 Min vorgegeben. Die Probanden waren zuvor instruiert worden, die Mitte der Skala mit ihrem normalen psychischen Befinden gleichzusetzen und jede Veränderung zum Zeitpunkt der Messung spontan, d.h. ohne langes Zögern, durch einen Bleistiftstrich anzugeben.

Im Laufe der experimentellen Durchführung der Dosis-Findungs-Studie war bei den Versuchsleitern der Eindruck entstanden, daß bei der Beurteilung und Bewertung des psychischen Befindens nach FE-Gabe durch die

Probanden nicht nur mögliche euphorisierende Wirkungen des Medikaments, sondern zusätzliche Faktoren wirksam wurden: z.B. die Beendigung von Langeweile nach Injektion, die ungeteilte Aufmerksamkeit der Versuchsleiter, die Wahrnehmung, daß den Aussagen große Bedeutung beigemessen wurde, die Befreiung von Schmerz jeder Art, die Beendigung störender Nebenwirkungen bzw. das Nichteintreten erwarteter unangenehmer Nebenwirkungen.

Folglich wurde differenziert zwischen der Beurteilung eines medikamenteninduzierten angenehmen Effekts durch eine VAS mit den Polen 0 mm = "das Medikament wirkt sehr unangenehm" und 100 mm = "das Medikament wirkt sehr angenehm", und der Beurteilung eines allgemeinen Wohlbefindens durch die VAS mit den Polen 0 mm = "äußerstes Mißbehagen" und 100 mm = "äußerstes Wohlbefinden". Die Meßzeitpunkte wurden ebenfalls modifiziert, die Skalen zu den Zeitpunkten 0, 15, 30, 45 und 60 Min nach Injektion vorgegeben.

Die Psychometrie wurde erweitert, zusätzlich zur Erfassung der spontanen verbalen Äußerungen und des Urteilsverhaltens auf den Analogskalen eine gezielte Befragung anhand des sog. "FE-Fragebogens" (Anlage 6E, Anhang) durchgeführt. Spezifische Empfindungen, Symptome, Nebenwirkungen wurden erhoben, im besonderen eine Differenzierung der potentiellen euphorisierenden Wirkung durch die Items "Angenehmes Gefühl", "Gefühl der Leichte", "Gefühl der Ruhe", "Gefühl der Gleichgültigkeit", "Gefühl des Schwebens" versucht. Symptome bzw. Empfindungen wurden durch den jeweiligen Grad ihrer Ausprägung ("stark", "mäßig", "schwach") weiter differenziert, ihr Verlauf durch Abfragen unmittelbar vor, 5, 10, 20, 30, 45 und 60 Min nach Injektion dokumentiert. Die Angabe eines "stark" oder "mäßig" "angenehmen Gefühls" zu min-

destens einem Zeitpunkt während der ersten 30 Min wurde als Hinweis auf eine euphorisierende Wirkung bewertet.

Im Ergebnisteil wird die euphorisierende Wirkung der Opiate unter Zugrundelegung der visuellen Analogskalen dargestellt, die spontanen verbalen Äußerungen und der FE-Fragebogen werden nur unter dem Gesichtspunkt einer hohen Übereinstimmung der 3 Meßinstrumente in der Beurteilung der euphorischen Wirkung miteinbezogen.

2.4. Deskriptive und analytische Statistik

Die Deskription der FE-induzierten Gesamtwirkung (Veränderung der Hormonplasmakonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit) geschieht durch Transformation dieser Gesamtwirkung in unterschiedliche Kennwerte: Stimulationsmaxima, Δ -Werte (Δ -Wert = Stimulationsmaximum - Ausgangswert), und Flächen unter der Kurve. Die Darstellung der FE-Wirkung erfolgt parallel durch alle drei Kennwerte (da die Wahl eines Kennwertes zur Beschreibung der hormonellen Wirkung in der bisherigen Literatur in der Regel unbegründet und unterschiedlich erfolgt, soll die Möglichkeit eines Vergleichs der Wirkung von Opiaten gegeben sein).

Die Ergebnisse werden als MW (Mittelwert) $\pm$ SD (Standardabweichung) dargestellt.

Bei der Deskription endokrinologischer, physiologischer und psychischer Ausgangsbedingungen wird auf einzelne Werte (Hormonplasmakonzentrationen, RR-, HF-Werte, VAS Scores) nur dann explizit Bezug genommen, wenn sie sich außerhalb des Normbereichs bewegen.

Der analytischen Statistik werden die Wirkungsmaxima zugrundegelegt mit der empirischen Begründung, daß sie sich im Vergleich zu den anderen Kennwerten als trennschärfste erweisen (relativ geringere Variationskoeffizienten). Die Wirkungsmaxima unter jeder Dosierung und die zeitlich korrespondierenden Placebowerte werden einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) für Meßwiederholungen mit dem Faktor FE-Dosierung (NaCl, 0.1 mg FE/70 kg, 0.2 mg/70 kg) unterzogen; resultieren signifikante F-Werte, werden mittels des Student-t-Tests für paarweise Vergleiche die einzelnen Dosierungen gegen die Placebobedingung auf Signifikanz getestet. Die Wirkung von 0.25 mg FE/70 kg wird statistisch durch einen direkten Vergleich mit den korrespondierenden Placebowerten mittels des t-Tests für paarweise Vergleiche überprüft, da sich diese Gruppe in der Anzahl der Probanden ($n = 8$) von der unter den anderen experimentellen Bedingungen untersuchten Anzahl ($n = 11$) unterscheidet. Die statistische Evaluierung der FE-Wirkung auf Cortisol geschieht mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse, welche Faktor Dosis, Faktor Zeit und einen Wechselwirkungseffekt beider Faktoren überprüft.

Die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen den Hormonen wird durch Berechnung der Produkt-Moment-Korrelationen durchgeführt.

Grundsätzlich werden p-Werte ≤ 0.05 als signifikant betrachtet.

3. ERGEBNISSE

Wirkung von Opiaten auf neuroendokrine und psychische Parameter

3.1. Wirkung des μ -Rezeptoragonisten Fentanyl: Dosisabhängige Veränderungen von neuroendokrinen und psychischen Parametern

3.1.1. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf PRL-Plasmakonzentrationen

Veränderung der PRL-Plasmakonzentrationen nach FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit:

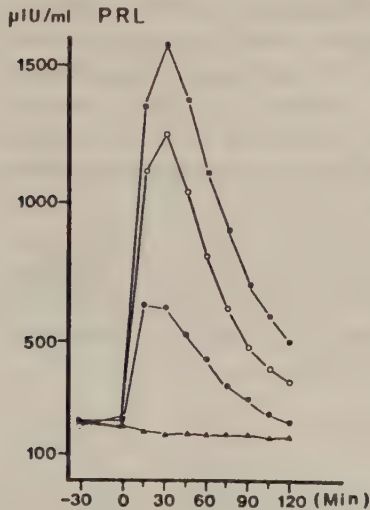


Abb. 7: PRL-Dosis-Findings-Kurve
PRL-Plasmakonzentrationen (μ IU/ml) 30 Min vor bis 120 Min nach Injektion von NaCl $\triangle - \triangle$ (n = 11), 0.1 mg FE/70 kg $\bullet - \bullet$ (n = 11), 0.2 mg FE/70 kg $\bullet - \bullet$ (n = 11) und 0.25 mg FE/70 kg $\bullet - \bullet$ (n = 8)

Während unter Gabe von NaCl, also unter der Placebo-bedingung, ein Abfall der PRL-Plasmakonzentrationen von $193.4 \pm 70.5 \mu\text{IU/ml}$ unmittelbar vor Injektion auf $160.1 \pm 87.6 \mu\text{IU/ml}$ 120 Min nach Injektion zu beobachten ist (was einem Abfall auf 83 % des Ausgangswertes entspricht), induzieren 0.1 mg FE/70 kg einen ca. 3-fachen PRL-Anstieg von $215.0 \pm 83.0 \mu\text{IU/ml}$ vor Injektion auf maximal $636.6 \pm 331.5 \mu\text{IU/ml}$ 15 Min nach Injektion, 120 Min nach FE ist das Ausgangsniveau wieder erreicht. Unter 0.2 mg FE/70 kg erreicht PRL bei einem Ausgangswert von $224.5 \pm 92.8 \mu\text{IU/ml}$ ein Maximum von $1256.3 \pm 505.5 \mu\text{IU/ml}$ 30 Min nach Injektion, was dem ca. 6-fachen des Ausgangswertes entspricht, und hat mit $362.4 \pm 150.2 \mu\text{IU/ml}$ 120 Min nach FE das Ausgangsniveau noch nicht erreicht. 0.25 mg FE/70 kg bewirken einen ca. 8-fachen PRL-Anstieg von $187.6 \pm 61.7 \mu\text{IU/ml}$ auf maximal $1581.0 \pm 288.5 \mu\text{IU/ml}$ 30 Min nach Injektion, die Plasmakonzentrationen liegen mit $512.3 \pm 128.9 \mu\text{IU/ml}$ 120 Min nach FE noch deutlich über dem Ausgangsniveau (Abb. 7).

Die durch zunehmende Dosen FE induzierten Gesamtwirkungen können in folgende Kennwerte transformiert werden:

PRL-Kennwerte	NaCl	0.1mg FE/70kg	0.2mg FE/70kg	0.25mg FE/70kg
Stimulations- maxima ($\mu\text{IU/ml}$)	194.3 ± 70.3	668.0 ± 344.4	1269.8 ± 499.8	1585.0 ± 289.8
Δ -Werte ($\mu\text{IU/ml}$)	13.3 ± 49.9	453.0 ± 287.7	1047.3 ± 469.7	1397.3 ± 258.0
Flächen unter der Kurve ($\mu\text{IU/ml}$ $\times 120 \text{ Min}$)	22733.1 ± 10753.4	50373.7 ± 24006.8	92675.4 ± 36869.0	122651.8 ± 19479.4

PRL-Stimulationsmaxima ($\mu\text{IU/ml}$) der 15. bzw. 30. Min, PRL- Δ -Werte ($\mu\text{IU/ml}$) (Stimulationsmaxima - Ausgangswerte), und Flächen unter der Kurve ($\mu\text{IU/ml} \times 120 \text{ Min}$) nach Injektion von NaCl (n = 11), 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8).

Die varianzanalytische Überprüfung der Stimulationsmaxima ergibt einen hochsignifikanten Effekt des Faktors FE-Dosierung ($p < 0.0001$); bereits der durch 0.1 mg FE/70 kg induzierte mittlere maximale PRL-Anstieg unterscheidet sich signifikant von den korrespondierenden Placebowerten ($p < 0.001$).

Die Analyse individueller Stimulationsmaxima zeigt Werte im Bereich von 267 bis 1257 $\mu\text{IU/ml}$ unter 0.1 mg FE/70 mg, von 752 bis 2236 $\mu\text{IU/ml}$ unter 0.2 mg FE/70 kg, von 1103 bis 2107 $\mu\text{IU/ml}$ unter 0.25 mg FE/70 kg. Eine deutliche dosisabhängige PRL-Stimulierung ist an jedem einzelnen Probanden beobachtbar, die hohe interindividuelle Variabilität kann hier durch eine PRL-Stimulation um das 2.3- und 4.9-fache bzw. das 8- und 15.2-fache durch 0.1 und 0.2 mg FE/70 kg veranschaulicht werden (Darstellung der Einzelkurven unter den einzelnen Dosierungen Abb. 1A und vergleichende Darstellung dosisabhängiger PRL-Stimulierung an einzelnen Probanden Abb. 1B, Anhang).

Eine vergleichende Untersuchung der PRL-stimulierenden Wirkung von 0.2 mg FE/70 kg in der FE-II-Studie ergibt einen höheren, ca. 7-fachen PRL-Anstieg, deutlich geringere PRL-Ausgangswerte, um 16 % geringere Stimulationsmaxima, 13 % geringere Δ -Werte und 24 % geringere Flächen unter der Kurve. Die Unterschiede zur Dosis-Findungs-Studie sind nicht signifikant (Tab. 3).

Tab. 3: PRL-Plasmakonzentrationen nach 0.2 mg FE/70kg

PRL (μ IU/ml)	0	15	30	45	60 (Min)	Maxima (μ IU/ml)	Δ -Werte (μ IU/ml)	Flächen unter der Kurve (μ IU/ml $\times$ 120 Min)
0.2mg FE/70kg	222.5	1120.9	1256.3	1046.6	812.6	1269.8	1047.4	92675.5
FE-I-Studie	± 92.9	± 442.1	± 505.6	± 482.4	± 374.8	± 499.9	± 469.8	± 36869.0
0.2mg FE/70kg	152.3	938.1	1030.1	872.5	650.2	1061.9	909.6	70454.2
FE-II-Studie	± 77.8	± 300.2	± 312.1	± 291.8	± 211.5	± 321.5	± 301.6	± 21385.7

PRL-Plasmakonzentrationen unmittelbar vor und innerhalb der ersten 60 Min nach Injektion von 0.2mg FE/70kg in der FE-I-bzw. FE-II-Studie ($n = 11$ bzw. $n = 12$). Zusätzlich sind die PRL-Stimulationsmaxima (μ IU/ml) (15. bzw. 30. Min nach Injektion), Δ -Werte (μ IU/ml) (Stimulationsmaxima - Ausgangswerte) und Flächen unter der Kurve (μ IU/ml $\times$ 120 Min) (die Flächen wurden für den hier nicht vollständig dargestellten Gesamtverlauf der PRL-Plasmakonzentrationen bis 120 Min nach Injektion errechnet) angegeben.

Die Untersuchung der hohen interindividuellen Variabilität der PRL-Stimulationsmaxima ergibt, bei Berücksichtigung beider FE-Studien: eine signifikante Korrelation zwischen PRL-Maxima und korrespondierenden PRL-Ausgangsniveaus von $r = 0.75$ unter 0.1 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), unter den anderen Dosierungen können keine signifikanten Korrelationen zwischen Ausgangsniveaus und Maxima erhoben werden. Repetitive Stimulation hat keinen Einfluß auf die Höhe der PRL-Maxima. Es können keine signifikanten Beziehungen zwischen PRL-Maxima und basalen Cortisol-, NA-, A- und Glucose-Konzentrationen hergestellt werden. Eine detaillierte Darstellung der Korrelationen zwischen PRL-Maxima und den Ausgangswerten der einzelnen Parameter findet sich in der Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang.

3.1.2. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf STH-Plasmakonzentrationen

Veränderung der STH-Plasmakonzentrationen nach FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit:

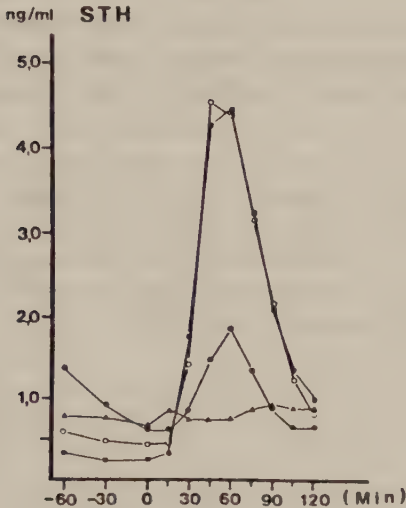


Abb. 8: STH-Dosis-Findungs-Kurve
STH-Plasmakonzentrationen (ng/ml) 60 Min vor
bis 120 Min nach Injektion von NaCl ▲-▲
(n = 11), 0.1 mg FE/70 kg ○-○ (n = 11),
0.2 mg FE/70 kg ●-● (n = 11), und
0.25 mg FE/70 kg ●-● (n = 8)

Unter der Placebobedingung ist ein konstanter Verlauf der STH-Plasmakonzentrationen zu beobachten, welcher sich unterhalb der 1.0 ng/ml-Grenze bewegt. Bei keinem der Probanden sind Vorstimulationen oder Spontanssekretionsepisoden zu verzeichnen. Unter der Dosierung von 0.1 mg FE/70 kg zeigt STH einen diskreten

Anstieg von 0.7 ± 0.5 ng/ml vor Injektion auf 1.9 ± 2.4 ng/ml 60 Min nach Injektion, unter 0.2 mg FE/70 kg einen Anstieg von 0.5 ± 0.5 auf 4.6 ± 7.1 ng/ml 45 Min nach, unter 0.25 mg FE/70 kg einen Anstieg von 0.3 ± 0.1 ng/ml auf 4.4 ± 3.1 ng/ml 60 Min nach Injektion. 120 Min nach FE ist auch unter 0.25 mg FE/70 kg das Ausgangsniveau wieder erreicht (Abb. 8).

Die mittleren dosisabhängigen Gesamtwirkungen können in folgende Kennwerte transformiert werden:

STH-Kennwerte	NaCl	0.1mg FE/70kg	0.2mg FE/70kg	0.25mg FE/70kg
Stimulationsmaxima (ng/ml)	0.86 ± 0.8	2.21 ± 2.3	4.84 ± 6.8	5.08 ± 2.3
Δ -Werte (ng/ml)	0.26 ± 0.7	1.43 ± 2.4	4.44 ± 6.9	$4.83 \pm 3.3^*$
Flächen unter der Kurve (ng/ml/ 120 Min)	155.2 ± 201.1	199.0 ± 257.4	$295.9^* \pm 325.8$	276.3 ± 208.3

STH-Stimulationsmaxima (ng/ml) der 45.-75. Min, STH- Δ -Werte (ng/ml) (Stimulationsmaxima - Ausgangswerte) und Flächen unter der Kurve (ng/ml $\times$ 120 Min) nach Injektion von NaCl (n = 11), 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8).

* Die unter der Berücksichtigung der Stimulationsmaxima bzw. der Flächen unter der Kurve unterschiedliche Lokalisation des Wirkungsmaximum ist durch einen unter 0.2mg FE/70kg auffallend hoch stimulierenden Probanden erklärbar.

Die varianzanalytische Überprüfung der Wirkung von 0.1 und 0.2 mg FE/70 kg unter Zugrundelegung der Stimulationsmaxima ergibt keinen signifikanten Effekt des Faktors FE-Dosis ($p=0.085$). Erst 0.25 mg FE/70 kg erzeugen einen signifikanten STH-Anstieg ($p<0.01$).

Den dosisabhängigen Veränderungen der STH-Plasmakonzentrationen liegen hohe interindividuelle Unterschiede zugrunde: unter einer Dosierung von 0.1 mg FE/70 kg reagieren 3 von 11 Probanden, unter 0.2 mg

FE/70 kg 5 von 11 Probanden, unter 0.25 mg FE/70 kg 5 von 8 Probanden mit einer STH-Stimulation > 5 ng/ml. Zunehmende FE-Dosen gehen mit einem zunehmenden Anteil an STH-Respondern einher. Dem entsprechen Einzelwerte im Bereich von 0.2 bis 7.7 ng/ml unter 0.1 mg FE/70 kg, im Bereich von 0.2 bis 23.9 ng/ml unter 0.2 mg FE/70 kg, im Bereich von 0.3 bis 8.7 ng/ml unter 0.25 mg FE/70 kg. (Darstellung der Einzelkurven unter den einzelnen FE-Dosierungen Abb. 2A und Differenzierung unterschiedlicher Reaktionstypen auf zunehmende FE-Dosen Abb. 2B, Anhang).

Ein Vergleich der Wirkung von 0.2 mg FE/70 kg auf die STH-Plasmakonzentrationen mit den entsprechenden Ergebnissen der FE-II-Studie zeigt - im Gegensatz zur FE-Dosis-Findungs-Studie - ein deutlich über dem 5 ng/ml-Bereich liegendes Stimulationsmaximum, welches sich jedoch nicht signifikant von dem Maximum der Dosis-Findungs-Studie unterscheidet (Tab. 4). Der Anteil der STH-Responder beträgt auch hier 50 %.

Tab. 4: STH-Plasmakonzentrationen nach 0.2 mg FE/70 kg

STH (ng/ml)	0	15	30	45	60	75	90 (Min)	Maxima (ng/ml)	Flächen unter der Kurve (ng/ml x 120 Min)
0.2mg FE/70kg	0.5	0.5	1.4	4.6	4.4	3.2	2.2	4.8	295.9
FE-I-Studie	± 0.5	± 0.5	± 2.4	± 7.1	± 5.7	± 3.5	± 2.3	± 6.9	± 325.9
0.2mg FE/70kg	0.3	1.4	5.8	8.2	9.5	7.9	6.0	10.8	625.1
FE-II-Studie	± 0.1	± 2.5	± 9.1	± 9.0	± 9.9	± 9.2	± 7.5	± 11.3	± 664.9

STH-Plasmakonzentrationen unmittelbar vor und bis zur 90. Min nach Injektion von 0.2mg FE/70kg, mittleres Stimulationsmaximum (ng/ml) 45-70 Min nach 0.2mg FE/70kg und mittlere Fläche unter der Kurve (ng/ml x 120 Min) sind für die FE-I- und FE-II-Studie für n = 11 bzw. n = 12 Probanden vergleichend dargestellt.

Die hohen interindividuellen Unterschiede in der STH-Stimulierbarkeit lassen sich - unter Berücksichtigung beider FE-Studien - nicht auf repetitive Stimulation, unterschiedliche Ausgangsniveaus, und Unterschiede in anderen neuroendokrinen und metabolischen Parametern zurückführen. Keine signifikanten Korrelationen bestehen zwischen maximalen STH-Plasmakonzentrationen und basalen PRL-, Cortisol-, NA-, A-Plasmakonzentrationen, NA/A-Koeffizienten und basalen Glucosekonzentrationen. Einzige Ausnahme bildet eine signifikante Korrelation von $r = 0.57$ zwischen STH-Stimulation und basalen NA-Plasmakonzentrationen in der FE-II-Studie ($p < 0.05$). Eine detaillierte Darstellung der einzelnen Korrelationen zwischen STH-Maxima und den Ausgangswerten der einzelnen Parameter findet sich in der Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang.

Kein Zusammenhang besteht zwischen der Menge des von den Probanden angegebenen Alkohol- und Nikotinkonsums und der maximalen STH-Stimulierung. (Übersicht über Art und Menge des Alkohol- und Nikotinkonsums der einzelnen Probanden Tab. 2C, Anhang).

3.1.3. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Cortisol-Plasmakonzentrationen

Veränderung der Cortisol-Plasmakonzentrationen nach FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit:

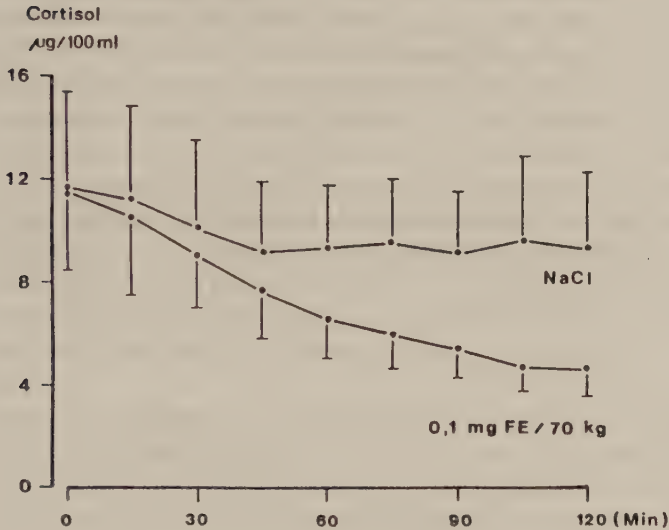


Abb. 9: Cortisol-Plasmakonzentrationen unmittelbar vor bis 120 Min nach Injektion von NaCl bzw. 0.1 mg FE/70 kg an jeweils $n = 10$ Probanden. Ein Proband, welcher unter beiden experimentellen Bedingungen einen ausgeprägten Cortisolanstieg zeigte, wurde aus der Darstellung ausgeschlossen.

FE bewirkt - verglichen mit dem Verlauf nach Injektion von NaCl- eine deutliche Reduktion der Cortisol-Plasmakonzentrationen. Die maximale Wirkung ist bereits unter einer Dosierung von 0.1 mg FE/70 kg erreicht (Abb. 9).

Während nach Injektion von NaCl eine Verringerung der Cortisol-Plasmakonzentrationen von 11.7 ± 3.8 auf $9.2 \pm 3.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, also auf 79 % des Ausgangsniveaus, zu beobachten ist, induzieren 0.1 mg FE/70 kg eine Reduktion der Cortisol-Plasmakonzentrationen von 11.2 ± 4.4 auf $4.8 \pm 1.4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (43 % des Ausgangsniveaus) 120 Min nach Injektion. Die höheren Dosierungen 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg erzeugen nahezu identische Wirkungen: eine Reduktion der Cortisol-Plasmakonzentrationen von 11.5 ± 5.0 auf $4.8 \pm 1.6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (42 % des Ausgangsniveaus) bzw. von 11.5 ± 3.4 auf $4.6 \pm 1.1 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ (40 % des Ausgangsniveaus) (Tab. 5).

Tab. 5: Cortisol-Plasmakonzentrationen unter verschiedenen FE-Dosierungen

Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	-60	-30	0	30	60	90	120	Δ -Werte	Abfall in % des 0'-Wertes
NaCl	17.2 ± 5.7	14.6 ± 4.8	11.7 ± 3.8	10.1 ± 3.4	9.3 ± 2.5	9.1 ± 2.4	9.2 ± 3.1	3.3 ± 2.9	79
0.1mg FE/70kg	14.7 ± 3.2	12.7 ± 4.1	11.2 ± 4.4	9.5 ± 4.5	7.3 ± 2.6	5.9 ± 2.2	4.8 ± 1.4	6.4 ± 3.7	43
0.2mg FE/70kg	14.7 ± 5.1	12.4 ± 4.5	11.5 ± 5.0	10.3 ± 4.8	7.6 ± 3.2	5.7 ± 1.8	4.8 ± 1.6	6.7 ± 3.8	42
0.25mg FE/70kg	18.3 ± 4.4	14.7 ± 4.0	11.5 ± 3.4	8.6 ± 2.2	6.7 ± 1.6	5.4 ± 1.2	4.6 ± 1.1	6.9 ± 2.4	40

Die Cortisol-Plasmakonzentrationen 60 Min vor bis 120 Min nach Injektion von NaCl ($n = 10$) bzw. 0.1mg FE/70kg ($n = 10$), 0.2mg FE/70kg ($n = 10$) und 0.25mg FE/70kg ($n = 5$). Die Δ -Werte (Cortisolminima 120 Min nach Injektion - Ausgangswert) sowie die Cortisolminima der 120. Min in % des Ausgangswertes der 0. Min (= 100%) sind dargestellt. Probanden, welche einen ausgeprägten Cortisolanstieg zeigten (1 Proband konsistent unter allen experimentellen Bedingungen, 2 Probanden zusätzlich unter 0.25mg FE/70kg) wurden aus der Berechnung der Mittelwerte ausgeschlossen.

Die Transformation der Gesamtwirkungen in die entsprechenden Kennwerte kann auf die Ermittlung der Δ -Werte (Tab. 5) beschränkt werden, der maximalen FE-Wirkung entsprechen die Cortisol-Plasmakonzentrationen 120 Min nach FE (Tab. 5), auf die Berechnung der Flächen unter der Kurve wurde verzichtet.

Die statistische Überprüfung der Wirkung verschiedener FE-Dosen auf Cortisol mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse ergibt einen hochsignifikanten Effekt des Faktors FE-Dosierung (NaCl, 0.1 mg FE/70 kg, 0.2 mg FE/70 kg: $p < 0.007$), einen hochsignifikanten Effekt des Faktors Zeit ($p < 0.0001$), sowie einen hochsignifikanten Wechselwirkungseffekt beider Faktoren ($p < 0.008$) auf den Verlauf der Cortisol-Plasmakonzentrationen. Der durch 0.25 mg FE/70 kg induzierte Cortisolabfall erweist sich im Vergleich zu den korrespondierenden Placebowerten ebenso als hochsignifikant ($p < 0.002$).

Die Analyse der Einzelwerte zeigt, daß ein Proband unter allen experimentellen Bedingungen, zwei weitere Probanden unter der höchsten Dosis 0.25 mg FE/70 kg mit einem deutlichen Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentrationen reagieren. Die Revision der Versuchsprotokolle ergab eindeutige Hinweise auf Stressfaktoren wie Übelkeit, Angst und Panik während des Experiments, diese Probanden waren aus der endgültigen statistischen Analyse ausgeschlossen worden. Die Einzelkurven unter den einzelnen Dosierungen sind in Tab. 3A, Anhang, dargestellt.

Der Vergleich der Cortisolergebnisse der Dosis-Findungs-Studie mit den Ergebnissen der FE-II-Studie zeigt eine relativ gute Übereinstimmung, welche teilweise im Bereich der Variation der Bestimmungsmethode liegt (Tab. 6).

Tab. 6: Cortisol-Plasmakonzentrationen nach 0.2 mg FE/70 kg

Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	-30	0	30	60	90	120	Δ Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$)	Abfall in % des 0'-Wertes
0.2mg FE/70kg FE-I-Studie	12.4 ± 4.5	11.5 ± 5.0	10.3 ± 4.8	7.6 ± 3.2	5.7 ± 1.8	4.8 ± 1.6	6.7 ± 3.8	42
0.2mg FE/70kg FE-II-Studie	12.9 ± 4.3	12.8 ± 4.5	9.2 ± 3.5	6.7 ± 2.1	5.8 ± 2.2	4.6 ± 1.6	8.4 ± 2.9	36

Cortisol-Plasmakonzentrationen ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) 30 Min vor und 120 Min nach Injektion von 0.2mg FE/70kg, mittlere Δ -Werte ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) (Cortisol 120. Min - Cortisol 0. Min) und Cortisolminima der 120.Min relativ zum = 100% gesetzten Ausgangswert sind für die FE-I- und FE-II-Studie für jeweils n = 10 Probanden vergleichend dargestellt.

Die Untersuchung von Beziehungen zwischen Cortisolminima und anderen Parametern ergibt: signifikante Korrelationen zwischen Cortisol-Plasmakonzentrationen 120 Min nach FE und Cortisolausgangswerten (0 Min): $r = 0.64$ unter 0.1 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), $r = 0.83$ unter 0.2 mg FE/70 kg ($p < 0.01$), $r = 0.92$ unter 0.25 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), die entsprechende Korrelation unter Placebo ist nicht signifikant, $r = 0.94$ unter 0.2 mg FE/70 kg, FE-II-Studie ($p < 0.01$). Hochsignifikante Korrelationen ergeben sich auch zwischen Cortisolausgangswerten und Ausmaß der Cortisolreduktion durch FE (Cortisol 0 Min - Cortisol 120 Min): $r = 0.95$, $r = 0.93$ und $r = 0.98$ unter 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg ($p < 0.01$); $r = 0.99$ unter 0.2 mg FE/70 kg, FE-II-Studie. Die Untersuchung von Beziehungen zwischen Cortisolminima und basalen PRL-, NA-, A- und Glucosekonzentrationen ergibt: eine signifikante Korrelation von $r = 0.71$ zwischen Cortisolminima und NA-Basalwerten ($p < 0.05$), FE-II-Studie, eine signifikante Korrelation von $r = 0.72$ zwischen Cortisolminima und basalen Glucosekonzentrationen ($p < 0.05$) (Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang.)

3.1.4. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf NA-Plasmakonzentrationen

Eine Aussage über den Gesamtverlauf der NA-Plasmakonzentrationen, über Zeitpunkt, Zeitdauer und Höhe der maximalen Wirkung ist nur eingeschränkt möglich, da ursprünglich in Erwartung eines Strebeffektes und nicht einer opiat-spezifischen Wirkung die Meßzeitpunkte auf die ersten 15 Min nach FE-Injektion beschränkt wurden, so daß der weitere Verlauf der Kurve - also auch ein potentieller weiterer Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen - nicht bekannt ist. Deshalb werden zunächst die dosisabhängigen NA-Plasmakonzentrationen 15 Min nach Injektion als Veränderungen relativ zum Ausgangswert dargestellt (Abb. 10):

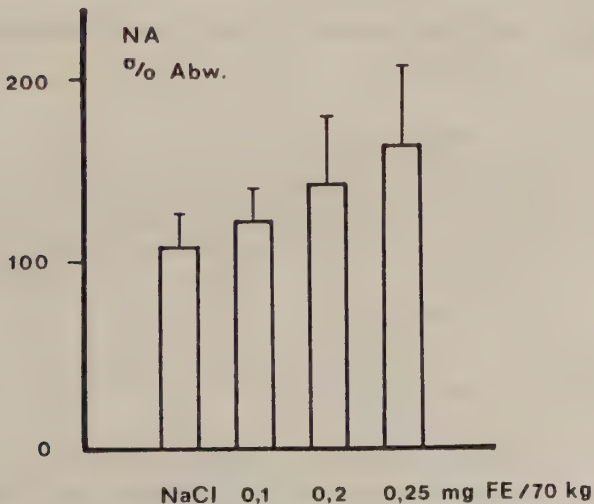


Abb. 10: Prozentuale Veränderungen der NA-Plasmakonzentrationen (Ausgangsniveau = 100 %) 15 Min nach Injektion von NaCl ($n = 11$), 0.1 mg FE/70 kg ($n = 11$), 0.2 mg FE/70 kg ($n = 11$) und 0.25 mg FE/70 kg ($n = 8$). Die gleich 100 % gesetzten Ausgangsniveaus entsprechen basalen NA-Plasmakonzentrationen von 189.7 ± 53.7 pg/ml vor Injektion von NaCl, von 211.3 ± 80.4 , 183.2 ± 54.2 und 158.0 ± 61.1 pg/ml vor Injektion von 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg.

Der Verlauf der dosisabhängigen FE-Wirkung kann unter getroffener Einschränkung folgendermaßen beschrieben werden: nach Gabe von NaCl, also unter der Placebo-Bedingung, ist 5 Min nach Injektion ein vorübergehender NA-Anstieg von 189.7 ± 53.7 auf 219.8 ± 108.7 pg/ml zu beobachten. 10 und 15 Min nach Injektion sind die NA-Plasmakonzentrationen bei Werten von 198.3 ± 68.6 pg/ml und 207.0 ± 76.6 pg/ml noch immer erhöht. 0.1 mg FE/70 kg induzieren einen Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen von 211.3 ± 80.4 auf maximal 262.1 ± 81.8 pg/ml 10 Min nach Injektion, 15 Min nach FE zeichnet sich mit 248.8 ± 80.8 pg/ml ein Abfall der NA-Plasmakonzentrationen ab. 0.2 mg FE/70 kg induzieren einen Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen von 183.2 ± 54.2 auf maximal 256.4 ± 108.8 pg/ml 15 Min nach Injektion, 0.25 mg FE/70 kg einen Anstieg von 158.0 ± 61.1 auf 251.3 ± 86.1 pg/ml, der höchste Wert ist ebenso in der 15. Min zu beobachten (Tab. 7).

Tab. 7: NA-Plasmakonzentrationen unter verschiedenen FE-Dosierungen

NA (pg/ml)	0	5	10	15 (Min)	Δ NA (pg/ml)
NaCl	189.7 ± 53.7	219.8 ± 108.7	198.3 ± 68.6	207.0 ± 76.6	17.3 ± 40.8
0.1mg FE/70kg	211.3 ± 80.4	237.1 ± 87.0	261.1 ± 81.8	248.8 ± 80.8	37.5 ± 28.9
0.2mg FE/70kg	183.2 ± 54.2	225.9 ± 62.2	228.2 ± 65.9	256.4 ± 108.8	73.2 ± 86.8
0.25mg FE/70kg	158.0 ± 61.1	226.4 ± 97.5	245.0 ± 100.0	251.3 ± 86.1	96.6 ± 58.1

NA-Plasmakonzentrationen (pg/ml) unmittelbar vor und 15 Min nach Gabe von NaCl (n = 11) 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8). Die mittleren Δ -Werte (NA-Plasmakonzentration der 15. Min - NA-Ausgangsniveau) sind zusätzlich dargestellt, die NA-Maxima sowie die Flächen unter der Kurve wurden aufgrund der unendlichen Gesamtwirkung nicht ermittelt.

Aufgrund der großen Schwankungen der NA-Ausgangswerte zwischen den einzelnen experimentellen Bedingungen wurden die NA-Plasmakonzentrationen in Abweichungen relativ zum gleich 100 % gesetzten Ausgangswert transformiert (Tab. 8), um eine bessere Vergleichbarkeit der NA-Veränderungen unter den einzelnen experimentellen Bedingungen zu gewährleisten.

Tab. 8: Prozentuale Abweichungen der NA-Plasmakonzentrationen nach Gabe verschiedener FE-Dosierungen

NA (%Abw.)	0	5	10	15 (Min)	Δ NA (%Abw.)
NaCl	100	112.2 $\pm$ 33.4	104.2 $\pm$ 18.9	108.8 $\pm$ 19.3	8.8 $\pm$ 19.3
0.1mg FE/70kg	100	114.4 $\pm$ 22.9	128.0 $\pm$ 23.4	120.7 $\pm$ 17.5	20.7 $\pm$ 17.5
0.2mg FE/70kg	100	126.6 $\pm$ 29.4	126.9 $\pm$ 29.2	140.6 $\pm$ 43.6	40.6 $\pm$ 43.6
0.25mg FE/70kg	100	146.5 $\pm$ 47.2	160.4 $\pm$ 53.0	161.9 $\pm$ 46.0	61.9 $\pm$ 40.0

Die NA-Plasmakonzentrationen (pg/ml) nach Gabe von NaCl (n = 11), 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8) wurden in NA-Veränderungen (%) relativ zum gleich 100% gesetzten Ausgangswert transformiert. Zusätzlich wurden die prozentualen Δ -Werte (% Abw. 15 Min nach Injektion - 100%), jedoch - aufgrund der undefinierten Gesamtwirkung-keine Maxima und Flächen unter der Kurve ermittelt.

Die varianzanalytische Überprüfung der prozentualen Abweichungen 15 Min nach Injektion von NaCl, 0.1 und 0.2 mg FE/70 kg ergibt einen signifikanten Effekt des Faktors Dosis ($p < 0.05$), bereits eine Dosis von 0.1 mg FE/70 kg erzeugt einen signifikanten Effekt ($p < 0.002$). Die NA-Veränderungen nach 0.25 mg FE/70 kg unterscheiden sich mit $p < 0.005$ von den korrespondierenden Placebowerten.

Die Analyse der Einzelwerte zeigt eine Zunahme der NA-Plasmakonzentrationen um mehr als 50 pg/ml an 5 von 11 Probanden unter 0.1 mg FE/70 kg (bei Werten von 144 bis 368 pg/ml), an 5 von 11 Probanden unter 0.2 mg FE/70 kg (bei Werten von 124 bis 464 pg/ml) und an 7 von 8 Probanden unter 0.25 mg FE/70 kg (bei Werten von 171 bis 355 pg/ml). Eine dosisabhängige Differenzierung der NA-Plasmakonzentrationen ist an insgesamt 50 % der Probanden zu beobachten. (Darstellung der Einzelkurven unter 0.2 mg FE/70 kg, Tab. 4A, Anhang).

Vergleichende Überprüfung und Erweiterung der Ergebnisse durch die FE-II-Studie (Abb. 11):

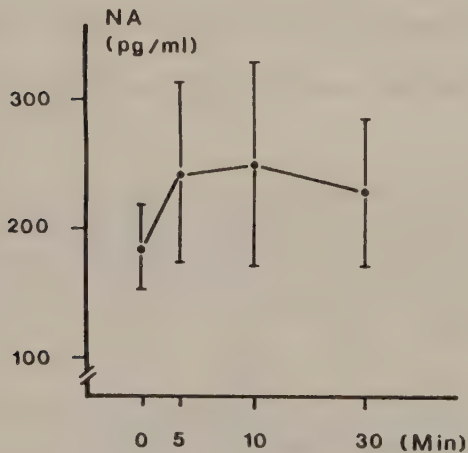


Abb. 11: NA-Plasmakonzentrationen (pg/ml) unmittelbar vor und 30 Min nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg, n = 12.

Eine Untersuchung der NA-Plasmakonzentrationen nach Modifizierung und Erweiterung der Meßzeitpunkte (Abb. 10) zeigt einen Anstieg von 183.9 ± 36.9 auf maximal 249.7 ± 83.5 pg/ml 15 Min nach Injektion ($p < 0.006$). 30 Min nach FE liegen die NA-Plasmakonzentrationen mit 227.3 ± 59.8 pg/ml noch deutlich über dem Ausgangsniveau, jedoch zeichnet sich eine Tendenz zur Normalisierung der NA-Plasmakonzentrationen ab. Ein Vergleich mit den NA-Plasmakonzentrationen der Dosisfindungs-Studie demonstriert eine relativ hohe Übereinstimmung der NA-Ergebnisse, welche teilweise im Bereich der Variation der Bestimmungsmethode liegt (Tab. 9).

Tab. 9: NA-Plasmakonzentrationen nach Gabe von 0.2 mg FE/70kg

NA	-15	0	5	10	15	30 (Min)	NA Maxima	Δ NA (0-15) (pg/ml)	Δ NA (0-max) (pg/ml)
0.2mg FE/70kg FE-I-Studie		183.2 ± 54.2	225.9 ± 62.2	228.2 ± 65.9	265.4 ± 108.8		267.4 ± 106.2	73.2 ± 86.8	84.2 ± 78.9
		100.0	126.6 ± 29.4	126.9 ± 29.2	140.6 ± 43.6		146.3 ± 39.7		
0.2mg FE/70kg FE-II-Studie	184.8 ± 47.4	183.9 ± 36.9	243.4 ± 70.4		249.7 ± 83.5	227.3 ± 59.8	265.4 ± 78.1	65.8 ± 76.0	80.7 ± 68.9
	101.2 ± 19.7	100.0	132.8 ± 31.8		136.3 ± 41.2	123.3 ± 25.0	144.8 ± 36.9		

Mittlere NA-Plasmakonzentrationen (pg/ml) vor und zu den angegebenen Zeitpunkten nach Injektion von 0.2mg FE/70kg sowie korrespondierende prozentuale Abweichungen, absolute und prozentuale NA-Maxima innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums und Δ -Werte (NA-Plasmakonzentrationen der 15.Min - Ausgangswert bzw. maximale NA-Plasmakonzentrationen des jeweiligen Beobachtungszeitraums - Ausgangswert) sind für die FE-I- und FE-II-Studie an $n = 11$ bzw. $n = 12$ Probanden vergleichend dargestellt.

Die Untersuchung der hohen interindividuellen Variation der NA-Stimulationsmaxima ergibt:

zum Teil hohe Korrelationen zwischen NA-Stimulationsmaxima und NA-Basalwerten: $r = 0.60$ unter 0.1 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), $r = 0.75$ unter 0.2 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), $r = 0.43$ unter 0.25 mg FE/70 kg , $r = 0.28$ unter 0.2 mg FE/70 kg , FE-II-Studie.

Die Untersuchung der repetitiven Stimulation ergibt einen signifikanten Unterschied ($p < 0.05$) in der maximalen NA-Stimulierung zwischen Probanden, welche 0.1 mg FE/70 kg als erste Opiatdosis erhalten hatten ($305.3 \pm 75.3 \text{ pg/ml}$, $n = 4$), und Probanden, welche vor Gabe von 0.1 mg FE/70 kg bereits 2 FE-Dosierungen erhalten hatten ($182.0 \pm 31.5 \text{ pg/ml}$, $n = 5$).

Untersuchungen von Beziehungen zwischen maximaler NA-Stimulation und basalen PRL-, Cortisol- und Glucosekonzentrationen ergeben keine signifikanten Korrelationen (ausführliche Darstellung in der Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang).

3.1.5. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf A-Plasmakonzentrationen

In Analogie zur Wirkung von FE auf NA kann auch hier nur eine eingeschränkte Aussage bezüglich des Verlaufs der A-Plasmakonzentrationen unter den verschiedenen experimentellen Bedingungen getroffen werden, da die Messungen auf die ersten 15 Min nach Injektion beschränkt worden waren. Während die A-Plasmakonzentrationen unter Placebo unverändert bleiben - es findet sich hier keine Entsprechung zur Erhöhung von NA 5 Min nach Injektion von NaCl - sind sie nach Gabe von FE deutlich erhöht: unter 0.1 mg FE/70 kg ist bereits ein Maximalwert von $57.5 \pm 27.7 \text{ pg/ml}$ (bei einem Ausgangswert von $30.0 \pm 28.2 \text{ pg/ml}$) 15 Min nach

Injektion erreicht, unter 0.2 mg FE/70 kg ein Maximum von 52.6 ± 42.3 pg/ml (bei einem Ausgangswert von 33.9 ± 30.9 pg/ml) 10 Min nach Injektion, unter 0.25 mg FE/70 kg ein Maximalwert von 57.0 ± 37.7 pg/ml (bei einem Ausgangswert von 21.3 ± 22.6 pg/ml) 15 Min nach Injektion (Tab. 10).

Tab. 10: A-Plasmakonzentrationen nach FE-Dosierungen

A (pg/ml)	0	5	10	15 (Min)	A Maxima (pg/ml)	ΔA (pg/ml)
NaCl	22.8 ± 16.7	19.9 ± 13.2	18.2 ± 9.0	18.4 ± 15.2	24.3 ± 14.6	1.5 ± 9.2
0.1mg FE/70kg	30.0 ± 28.2	54.3 ± 38.0	50.5 ± 41.5	57.5 ± 27.7	68.6 ± 37.5	38.6 ± 30.5
0.2mg FE/70kg	33.9 ± 30.9	47.5 ± 36.3	52.6 ± 42.3	37.3 ± 27.4	57.4 ± 40.7	23.3 ± 27.0
0.25mg FE/70kg	21.3 ± 22.6	40.2 ± 27.9	47.7 ± 36.4	57.0 ± 37.7	62.7 ± 37.5	41.3 ± 34.4

A-Plasmakonzentrationen (pg/ml) vor und 15 Min nach Injektion von NaCl (n = 11), 0.1 mg FE/70 kg (n = 11), 0.2 mg FE/70 kg (n = 11) und 0.25 mg FE/70 kg (n = 6), mittleres Stimulationsmaximum (pg/ml) (Maxima 5-15 Min nach Injektion) und $A - \Delta$ -Werte (pg/ml) (A-Maximum - Ausgangswert).

Varianzanalytisch ergibt sich ein signifikanter Effekt des Faktors FE-Dosis ($p < 0.05$); die A-Maxima unterscheiden sich unter allen drei Dosierungen signifikant von Placebo (0.1 mg FE/70 kg: $p < 0.001$, 0.2 mg FE/70 kg: $p < 0.02$, 0.25 mg FE/70 kg: $p < 0.05$).

Die Analyse individueller A-Maxima ergibt eine Zunahme > 20 pg/ml in 9 von 11 Probanden unter 0.1 mg FE/70 kg (bei Werten von 15 bis 134 pg/ml), in 6 von

11 Probanden unter 0.2 mg FE/70 kg (bei Werten von 12 bis 122 pg/ml), in 7 von 8 Probanden unter 0.25 mg FE/70 kg (bei Werten von 10 bis 113 pg/ml). Die Einzelkurven nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg sind in Abb. 5A, Anhang, dargestellt.

Vergleichende Überprüfung und Erweiterung der A-Ergebnisse durch die FE-II-Studie (Abb. 12):

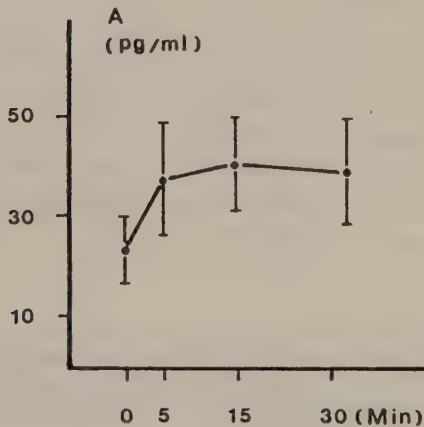


Abb. 12: A-Plasmakonzentrationen (pg/ml) unmittelbar vor und 30 Min nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg, n = 10.

Die Untersuchung der A-Plasmakonzentrationen unter 0.2 mg FE/70 kg nach Modifizierung und Erweiterung der Meßzeitpunkte (Abb. 11) ergibt einen hochsignifikanten Anstieg der Konzentrationen von $21.4 \pm$

12.7 pg/ml unmittelbar vor Injektion auf maximal 45.6 ± 25.6 pg/ml 15 Min nach Injektion ($p < 0.009$); 30 Min nach FE hält - bei Plasmakonzentrationen von 42.2 ± 27.9 pg/ml - die maximale Wirkung noch an. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der FE-I-Studie zeigt wiederum eine Übereinstimmung, welche teilweise im Bereich der Variationskoeffizienten der Bestimmungsmethode liegt (Tab. 11).

Tab. 11: A-Plasmakonzentrationen nach 0.2 mg FE/70 kg

A (pg/ml)	-15	0	5	10	15	30 (Min)	A Maxima (pg/ml)	Δ A (pg/ml)
0.2mg FE/70kg FE-I-Studie		33.9 ± 30.9	47.5 ± 36.3	52.6 ± 42.3	37.3 ± 27.4		57.4 ± 40.7	23.3 ± 27.0
0.2mg FE/70kg	25.4 ± 11.9	21.4 ± 12.7	36.6 ± 22.4		45.6 ± 25.6	42.2 ± 27.9	58.6 ± 38.2	37.3 ± 43.5

Mittlere A-Plasmakonzentrationen (pg/ml) vor und zu den angegebenen Zeitpunkten nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg, absolute A-Maxima (pg/ml) innerhalb des jeweiligen Beobachtungszeitraums und mittlere Δ -Werte (pg/ml) (A-Maxima - Ausgangswert) sind für die FE-I- und FE-II-Studie an jeweils $n = 11$ und $n = 10$ Probanden dargestellt.

Die Untersuchung der Variabilität individueller Stimulationsmaxima ergibt zum Teil signifikante Korrelationen zwischen A-Maxima und A-Basalwerten: $r = 0.60$ unter 0.1 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), $r = 0.75$ unter 0.2 mg FE/70 kg ($p < 0.05$), $r = 0.43$ unter 0.25 mg FE/70 kg, $r = 0.28$ unter 0.2 mg FE/70 kg, FE-II-Studie.

Die Variabilität der A-Maxima läßt sich nicht auf unterschiedliche Basalwerte von PRL, Cortisol, NA und Glucose zurückführen (ausführliche Darstellung in der Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang).

3.1.6. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Blutdruck und Herzfrequenz

Veränderung des systolischen Blutdrucks nach FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit (Abb. 13):

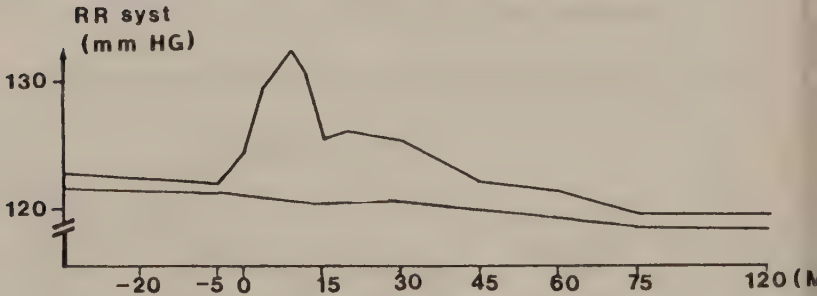


Abb. 13: Verlauf des systolischen Blutdrucks (mmHg) 30 Min vor bis 120 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg, n = 12.

FE induziert einen diskreten dosisabhängigen Anstieg des systolischen Blutdrucks (Faktor Dosis n.s.) mit einem Maximum 9 bis 15 Min nach FE-Injektion, welcher in Abb. 12 am Beispiel der Wirkung von 0.2 mg FE/70 kg veranschaulicht ist. Bei gleichem Ausgangswert von ca. 124 mmHg unter allen vier experimentellen Bedingungen sinkt der systolische Blutdruck kontinuierlich auf 118.0 ± 13.4 mmHg 15 Min nach Injektion von NaCl, während nach Injektion von 0.1 mg FE/70 kg ein Anstieg auf 128.4 ± 16.4 mmHg, nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg ein Anstieg auf 130.4 ± 8.6 mmHg, nach Injektion von 0.25 mg FE/70 kg ein Anstieg auf 138.0 ± 16.6 mmHg ($p < 0.05$) zwischen der 9. und 15. Min zu beobachten ist (Tab. 12).

Tab. 12: Systolischer Blutdruck nach FE-Dosen

RR systol. (mmHg)	-30	-1	+1	+3	+6	+9	+12	+15	+30	+45	+60 (Min)
NaCl	124.6 + 3.1	124.8 + 8.8	123.2 +10.3	123.2 +10.2	123.0 + 8.3	120.8 + 8.7	122.6 + 8.7	118.0 +13.4	124.2 + 8.0	125.8 +11.1	126.6 + 7.7
0.1mg FE/70kg	125.4 +13.6	124.0 +10.1	121.8 +11.8	122.6 +12.5	125.8 +13.5	128.4 +16.4	126.4 +14.7	128.4 +12.3	123.8 +11.6	119.6 +13.3	124.4 +12.3
0.2mg FE/70kg	123.4 + 8.7	124.2 +13.5	121.4 +11.7	121.2 +12.8	126.2 +13.3	130.4 + 8.6	129.2 +15.4	128.2 +14.5	128.8 +14.5	125.4 +11.3	123.8 + 6.4
0.25mg FE/70kg	123.2 + 9.8	124.6 + 9.5	130.3 + 7.3	130.6 +13.5	133.4 +14.4	133.8 +17.5	138.0 +16.6	132.6 +15.0	127.8 +12.3	126.2 + 7.7	125.2 + 7.6

Verlauf des mittleren systolischen Blutdrucks (mmHg) 30 Min vor und 60 Min nach Injektion von NaCl bzw. 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8).

Die Analyse der Einzelwerte ergibt einen Blutdruckanstieg > 10 mmHg an 5 von 11 Probanden unter 0.1 mg FE/70 kg, an 5 von 11 Probanden unter 0.2 mg FE/70 kg, an 6 von 8 Probanden unter 0.25 mg FE/70 kg.

Die vergleichende Überprüfung der Blutdruckwerte unter 0.2 mg FE/70 kg durch die FE-II-Studie zeigt einen etwas stärkeren Anstieg des systolischen Blutdrucks von 112.3 ± 9.0 mmHg auf maximal 132.2 ± 13.9 mmHg ebenfalls 9 Min nach Injektion (Tab. 13).

Tab. 13: Systolischer Blutdruck nach Gabe von 0.2 mg FE/70kg

RR syst. (mm Hg)	-30	-0	+1	+3	+6	+9	+12	+15	+30	+45	+60
0.2 mgFE/70kg	123.4	124.2	121.4	121.2	126.2	130.4	129.2	128.2	128.8	125.4	123.8
FE-I-Studie	+ 8.7	+ 13.5	+ 11.7	+ 12.8	+ 13.3	+ 8.6	+ 15.4	+ 14.5	+ 14.5	+ 11.3	+ 6.4
0.2 mgFE/70kg	123.5	122.3	125.6	129.2	131.2	132.2	130.7	125.8	125.2	122.2	121.5
FE-II-Studie	+ 10.6	+ 9.0	+ 11.3	+ 10.5	+ 12.7	+ 13.9	+ 13.9	+ 15.4	+ 9.1	+ 8.2	+ 11.2

Die systolischen Blutdruckwerte (mm Hg) 30 Min vor bis 60 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg ist für die FE-I- und FE-II-Studie an n = 11 bzw. n = 12 Probanden vergleichend dargestellt.

Veränderung des diastolischen Blutdrucks nach FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit (Abb. 14):

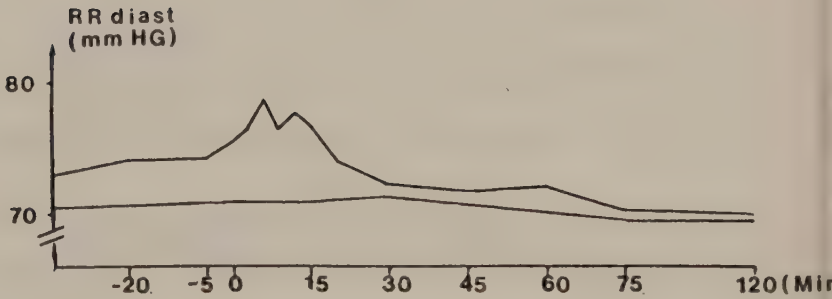


Abb. 14: Verlauf des diastolischen Blutdrucks (mmHg) 30 Min vor bis 120 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg, n = 12.

Auch der diastolische Blutdruck zeigt eine diskrete Erhöhung 3-9 Min nach Injektion (Faktor Dosis n.s.), welche jedoch erst unter 0.2 (Abb. 14) und 0.25 mg FE/70 kg mit Maxima von 79.5 ± 10.1 mmHg und 82.3 ± 10.5 mmHg zu beobachten ist ($p < 0.05$ in beiden Fällen). 45 Min nach Injektion sind die Ausgangswerte nahezu wiederhergestellt (Tab. 14). Die Analyse der Einzelwerte zeigt einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks > 10 mmHg an 3 von 11 Probanden unter 0.1 mg FE/70 kg, an 10 von 11 Probanden unter 0.2 mg FE/70 kg, an 6 von 8 Probanden unter 0.25 mg FE/70 kg.

Tab. 14: Diastolischer Blutdruck nach Gabe verschiedener FE-Dosen

BR diast. (mmHg)	-30	-1	+1	+3	+6	+9	+12	+15	+30	+45	60 (Min)
NaCl	71.1 ± 4.0	75.2 ± 9.5	74.9 ± 7.6	76.6 ± 8.9	74.5 ± 7.7	74.1 ± 6.9	73.3 ± 8.5	71.7 ± 6.2	74.5 ± 4.7	72.9 ± 6.4	73.7 ± 8.9
0.1mg FE/70kg	71.8 ± 8.3	74.4 ± 9.9	74.5 ± 10.9	75.8 ± 11.8	76.9 ± 8.2	76.1 ± 8.1	69.5 ± 16.4	69.9 ± 9.5	71.7 ± 9.2	71.3 ± 7.6	71.4 ± 12.1
0.2mg FE/70kg	69.8 ± 5.4	69.4 ± 7.8	72.8 ± 7.6	76.6 ± 7.5	72.9 ± 8.8	79.5 ± 10.1	79.1 ± 7.2	79.1 ± 7.0	70.4 ± 9.4	70.0 ± 6.1	71.1 ± ...
0.25mg FE/70kg	71.6 ± 5.4	70.0 ± 6.1	72.9 ± 8.7	81.0 ± 11.2	82.1 ± 10.5	81.1 ± 9.7	80.8 ± 11.1	81.4 ± 10.9	75.3 ± 10.1	69.3 ± 10.2	71.6 ± 11.9

Verlauf des mittleren diastolischen Blutdrucks (mmHg) 30 Min vor und 60 Min nach Injektion von NaCl bzw. 0.1 mg FE/70 kg (n = 11), 0.2 mg FE/70 kg (n = 11) und 0.25 mg FE/70 kg (n = 8).

Ein Vergleich mit den diastolischen Blutdruckwerten der FE-II-Studie (Tab. 15) zeigt vergleichbare Maxima (FE-II: 78.5 ± 8.5 mmHg, FE-I: 79.5 ± 10.1 mmHg) 6 bzw. 9 Min nach FE bei unterschiedlichen Ausgangswerten (FE-I: 69.4 ± 7.8 mmHg, FE-II: 74.0 ± 6.6 mmHg).

Tab. 15: Diastolischer Blutdruck nach Gabe von 0.2 mg FE/70kg

BR diast. (mmHg)	-30	-0	+1	+3	+6	+9	+12	+15	+30	+45	+60
0.2 mg FE/70 kg FE-I-Studie	69.8 ± 5.4	69.4 ± 7.8	72.8 ± 7.6	76.6 ± 7.5	72.9 ± 8.8	79.5 ± 10.1	79.1 ± 7.2	79.1 ± 7.0	70.4 ± 9.4	70.0 ± 6.1	71.1 ± 5.2
0.2 mg FE/70 kg FE-II-Studie	74.3 ± 9.9	74.0 ± 6.6	75.5 ± 7.9	76.6 ± 8.6	78.5 ± 8.5	76.4 ± 7.7	77.8 ± 8.6	76.7 ± 7.3	72.2 ± 6.1	71.7 ± 8.2	72.0 ± 9.9

Die diastolischen Blutdruckwerte (mmHg) 30 Min vor bis 60 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg sind für die FE-I- und FE-II-Studie an n = 11 bzw. n = 12 Probanden begleitend dargestellt.

Die Ermittlung möglicher Zusammenhänge zwischen NA-Plasmakonzentrationen unmittelbar vor und 5, 10, 15, und 30 Min nach Injektion und den zeitlich korrespondierenden systolischen und diastolischen Blutdruckwerten ergab keine signifikanten Korrelationen unter allen Dosierungen.

Veränderung der Herzfrequenz unter zunehmenden FE-Dosen in Abhängigkeit von der Zeit:

Im Gegensatz zu Placebo ist nach Injektion von 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg eine Zunahme der Herzfrequenz ($p < 0.05$) zu beobachten (Tab. 16).

Tab. 16: Herzfrequenz unter verschiedenen FE-Dosierungen

Herzfrequenz (Pulse/Min)	-30	-1	+1	+3	+6	+9	+12	+15	+30	+45	+60 (Min)
NaCl	61.8 ±6.7	65.2 ±8.6	60.4 ±9.1	61.6 ±3.6	58.4 ±3.5	60.8 ±5.8	59.2 ±3.1	58.2 ±4.6	55.6 ±1.8	58.4 ±5.8	59.2 ±5.5
0.1mg FE/70kg	59.5 ±7.2	60.4 ±3.3	65.6 ±9.1	67.2 ±5.1	69.2 ±6.9	64.8 ±6.6	64.4 ±4.4	64.0 ±6.4	61.8 ±4.0	57.5 ±4.5	57.1 ±4.9
0.2mg FE/70kg	61.6 ±5.1	60.0 ±5.9	67.4 ±10.7	67.8 ±9.8	68.6 ±2.9	69.6 ±5.5	68.8 ±2.8	67.4 ±2.9	58.6 ±4.0	55.0 ±5.6	54.8 ±5.4
0.25mg FE/70kg	61.2 ±10.7	67.8 ±10.1	79.0 ±17.3	74.4 ±10.7	71.6 ±7.2	66.2 ±6.9	70.6 ±7.7	76.4 ±10.9	70.6 ±8.6	57.8 ±8.7	61.3 ±11.6

Mittlere Herzfrequenz (Pulse/Min) 30 Min vor und 60 Min nach Injektion von NaCl bzw. 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8).

Der höchste Anstieg der Herzfrequenz - von 67.8 ± 10.1 unmittelbar vor auf 79.0 ± 17.3 Pulse/Min 1 Min nach Injektion - zeigt sich nach Gabe von 0.25 mg FE/70 kg, während unter 0.1 mg FE/70 kg und unter 0.2 mg FE/70 kg eine vergleichbare Zunahme der Frequenz von 60.4 ± 3.3 auf 69.2 ± 6.9 Pulse/Min bzw. von 60.0 ± 5.9 auf 68.6 ± 2.9 Pulse/Min festgestellt werden kann. Darüberhinaus soll auf die vorübergehende Zunahme der Herzfrequenz 1 Min vor Injektion von NaCl bzw. 0.25 mg FE/70 kg hingewiesen werden.

Die im Rahmen der FE-II-Studie applizierte FE-Dosis von 0.2 mg FE/70 kg induziert einen vergleichbaren Anstieg der Herzfrequenz von 59.6 ± 6.1 Pulse/Min unmittelbar vor Injektion auf maximal 68.4 ± 6.5 Pulse/Min 9 Min nach Injektion.

3.1.7. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf Glucosekonzentrationen

Veränderung der Glucosekonzentrationen in Abhängigkeit von der Zeit:

FE induziert einen diskreten dosisabhängigen Anstieg der Glucosekonzentrationen 30-60 Min nach Injektion (Tab. 17). Während sich die Maxima von 85.7 ± 11.1 mg% bzw. 87.0 ± 16.1 mg% nach Gabe von 0.1 bzw. 0.2 mg FE/70 kg nicht signifikant von den Referenzwerten unter Placebo unterscheiden, induzieren 0.25 mg FE/70 kg eine signifikante Zunahme der Glucosekonzentrationen von 83.4 ± 2.4 mg% auf 93.8 ± 15.9 mg % ($p < 0.05$).

Tab. 17: Glucosekonzentrationen unter FE-Dosierungen

Glucose (mg%)	-30	0	15	30	45	60	75	90	105	120 (Min)
NaCl	83.7 ± 8.8	81.6 ± 6.5	82.2 ± 7.3	81.5 ± 9.6	82.3 ± 8.0	84.1 ± 8.7	82.2 ± 9.7	81.7 ± 8.3	81.6 ± 5.3	83.2 ± 7.2
0.1mg FE/70kg	81.3 ± 6.6	80.6 ± 8.9	83.1 ± 5.2	85.7 ± 11.1	82.0 ± 10.4	83.5 ± 11.4	84.3 ± 8.1	81.7 ± 6.3	80.9 ± 6.1	83.4 ± 6.3
0.2mg FE/70kg	78.2 ± 5.8	79.2 ± 8.7	83.4 ± 7.6	82.3 ± 9.9	87.0 ± 16.1	83.8 ± 18.4	81.9 ± 14.9	83.6 ± 14.9	81.7 ± 10.4	81.7 ± 11.4
0.25mg FE/70kg	80.4 ± 4.7	83.4 ± 2.4	87.6 ± 8.0	93.8 ± 15.9	92.0 ± 16.7	93.1 ± 17.9	93.0 ± 19.4	92.1 ± 18.4	88.6 ± 15.3	91.5 ± 15.2

Glucosekonzentrationen (mg%) 30 Min vor bis 120 Min nach Injektion von NaCl bzw. 0.1mg FE/70kg, 0.2mg FE/70kg und 0.25mg FE/70kg an n = 11 bzw. n = 8 (0.25mg FE/70kg) Probanden.

Ein Vergleich mit den Ergebnissen der FE-II-Studie zeigt eine Zunahme der Glucosekonzentrationen von 80.9 ± 6.7 mg% (Ausgangswert) auf 88.9 ± 15.3 mg% 30 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg (n.s.).

Es können keine signifikanten Korrelationen zwischen maximalen Glucosekonzentrationen und den anderen untersuchten Parametern festgestellt werden, im Besonderen keine signifikanten Korrelationen zwischen maximalen Glucosekonzentrationen und maximalen STH- bzw. NA-Konzentrationen.

3.1.8. Wirkung zunehmender FE-Dosen auf psychisches Befinden

Veränderung der VAS Scores in Abhängigkeit von der Zeit (Abb. 15):

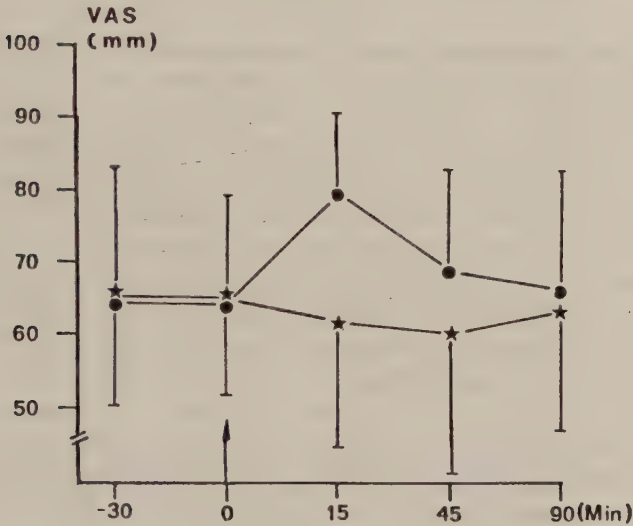


Abb. 15: VAS-Scores (mm) 30 Min vor bis 90 Min nach Injektion von NaCl ★ - ★ bzw. 0.1 mg FE/70 kg ● - ● an jeweils n = 11 Probanden.
Kennzeichnung der beiden Pole der 100 mm Visuellen Analog Skala (VAS): 0 mm = "äußerstes Mißbehagen", 100 mm = "äußerstes Wohlbefinden".

Die auf der VAS zum Ausdruck gebrachten Veränderungen zeigen einen deutlichen Einfluß von FE auf das psychische Befinden 15 Min nach Injektion; eine maximale Wirkung ist bereits unter der geringsten Dosis von 0.1 mg FE/70 kg erreicht (Abb. 15).

Im Gegensatz zu einer leichten Reduktion des Wohlbefindens unter der Placebobedingung induzieren 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg vergleichbare VAS-Maxima von 79.5 ± 11.4 , 80.4 ± 15.9 und 77.3 ± 22.5 mm. Die VAS-Scores unmittelbar vor Injektion von NaCl bzw. verschiedener FE-Dosierungen unterscheiden sich nicht signifikant (Tab. 18).

Tab. 18: VAS-Scores unter FE-Dosierungen

VAS 100mm	-30	0	15	45	90 (Min)	VAS Maxima (mm)	Δ VAS (mm)
NaCl	65.3 ± 15.7	65.1 ± 13.7	63.8 ± 17.6	60.4 ± 19.6	63.9 ± 19.9	63.8 ± 17.6	- 1.3 ± 8.4
0.1mg FE/70kg	64.7 ± 19.8	64.8 ± 15.2	79.5 ± 11.4	69.0 ± 14.9	67.1 ± 16.5	79.5 ± 11.5	12.9 ± 13.1
0.2mg FE/70kg	69.8 ± 14.3	67.6 ± 11.8	80.4 ± 15.9	66.7 ± 19.8	65.5 ± 20.2	80.4 ± 15.9	12.7 ± 15.2
0.25mg FE/70kg	62.4 ± 14.2	63.5 ± 12.6	77.3 ± 22.5	63.8 ± 22.7	74.4 ± 11.5	77.3 ± 22.5	13.8 ± 19.2

VAS-Scores (mm) 30 Min vor und 90 Min nach Injektion von NaCl (n = 11) bzw. 0.1mg FE/70kg (n = 11), 0.2mg FE/70kg (n = 11) und 0.25mg FE/70kg (n = 8). Zusätzlich sind die VAS-Maxima (mm) 15 Min nach Injektion und die korrespondierenden Δ -Werte (mm) (VAS-Maximum 15 Min nach Injektion - Ausgangswert) dargestellt.

Eine Transformation der dosisabhängigen Gesamtwirkungen in die unterschiedlichen Kennwerte führt zu Stimulationsmaxima, welche den Scores 15 Min nach FE und den korrespondierenden Δ -Werten entsprechen (Tab. 18); die Ermittlung der Flächen unter der Kurve erscheint nicht sinnvoll, da der Zeitverlauf durch zu wenig Meßzeitpunkte definiert ist und der spezifische Effekt, die Veränderung zwischen der 0. und 15. Min, in Relation zur restlichen Gesamtfläche keine bedeutsame Veränderung darstellt.

Die varianzanalytische Überprüfung unter Zugrundelegung der Stimulationsmaxima zeigt einen signifikanten Effekt des Faktors Dosis ($p < 0.02$), die Maxima unter 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg unterscheiden sich von den korrespondierenden Placebowerten mit $p < 0.01$, $p < 0.06$ und $p < 0.004$.

Die Analyse individueller VAS Scores zeigt: unter 0.1 mg FE/70 kg reagieren 7 von 11 Probanden mit einer Zunahme der VAS Scores > 10 mm (was als Zunahme des Wohlbefindens bewertet wird), 3 Probanden mit einer VAS-Veränderung < 10 mm (als neutrale Reaktion bewertet), 1 Proband mit einem Abfall der VAS Scores um 19 mm (als Zunahme des Mißbehagens bewertet). Entsprechendes gilt für 0.2 mg FE/70 kg: 8 von 11 Probanden zeigen eine Zunahme der VAS Scores, 2 keine Veränderung, 1 Proband einen deutlichen Abfall, sowie für 0.25 mg FE/70 kg: 6 Probanden reagieren mit einer Zunahme, 1 Proband unverändert, 1 Proband mit einem starken Abfall der VAS Scores. Die Revision und Analyse des Protokolls der spontanen verbalen Äußerungen der Probanden während des Experiments läßt eine entsprechende Unterscheidung zu: im Anhang (Anlage 6D) ist die Klassifikation aller verbalen Äußerungen im Sinne einer Induzierung euphorischer oder angenehmer Gefühle durch FE, im Sinne einer neutralen Reaktion auf FE, und im Sinne einer dysphorischen Reaktion auf FE gegeben und einer weiteren psychologischen Differenzierung unterworfen. Wird die Differenzierung einer euphorischen, neutralen oder dysphorischen Reaktion zu einer Klassifikation von "Respondern" (euphorische Reaktion) und "Nonrespondern" (neutrale und dysphorische Reaktion) vereinfacht, so resultiert daraus ein Anteil von 80 % Respondern auf FE.

Vergleichende Überprüfung und Erweiterung der psychometrischen Evaluierung durch die FE-II-Studie:

Unter Zugrundelegung der modifizierten und erweiterten Meßzeitpunkte ergibt sich ein signifikanter Anstieg der VAS-Scores zur Erfassung des medikamenten-induzierten Wohlbefindens von 53.8 ± 8.8 mm auf 61.2 ± 26.3 mm 15 Min und 67.9 ± 11.7 mm 30 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg ($p < 0.05$ bzw. $p < 0.004$). 45 Min danach war mit 56.5 ± 12.8 mm das Ausgangsniveau nahezu wieder erreicht (Abb. 6A, Anhang). Der maximale Anstieg 15-30 Min nach FE beträgt 71.9 ± 26.3 mm, der maximale Δ -Wert 18.0 ± 28.8 mm. Die Analyse der individuellen VAS Scores zeigt, daß sich die Unterscheidung von "Respondern" und "Nonrespondern" auf der Basis dieser modifizierten VAS nachvollziehen läßt, der Anteil der Responder beträgt hier 77 % (Darstellung der Einzelkurven Abb. 6B, Klassifizierung Abb. 6C, Anhang). Bei gleichzeitiger Evaluierung der VAS Scores, der spontanen verbalen Äußerungen und des "FE-Fragebogens" können 80 % aller Probanden unter übereinstimmender Aussage aller 3 Meßinstrumente in "Responder" und "Nonresponder" klassifiziert werden.

Die parallel erfaßten Veränderungen des allgemeinen Wohlbefindens zeigen einen Anstieg der VAS-Scores von 56.8 ± 15.7 auf 65.8 ± 18.8 mm und maximal 66.2 ± 14.8 mm 15 bzw. 30 Min nach Injektion ($p < 0.05$).

Die Korrelation der korrespondierenden Scores der beiden Analogskalen beträgt zum Zeitpunkt 15 Min $r = 0.56$ ($p < 0.05$), zum Zeitpunkt 30 Min $r = 0.36$ (n.s.), die korrespondierenden VAS-Maxima 15-30 Min nach Injektion korrelieren mit $r = 0.51$ (n.s.).

Es konnten keine signifikanten Korrelationen zwischen VAS-Scores und neuroendokrinen Parametern erhoben werden (Korrelationsmatrix, Tab. 7A, Anhang).

3.1.9. Differenzierung unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen

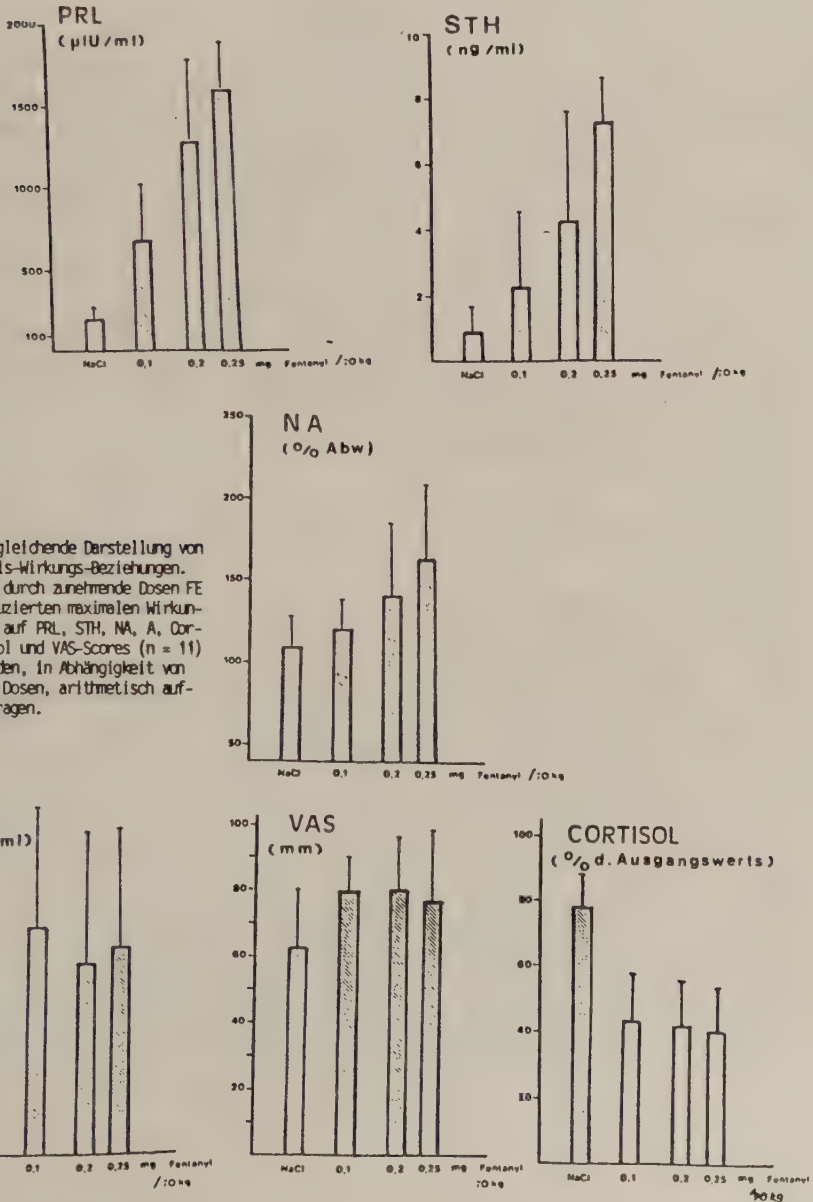


Abb. 16: Vergleichende Darstellung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Die durch zunehmende Dosen FE induzierten maximalen Wirkungen auf PRL, STH, NA, A, Cortisol und VAS-Scores (n = 11) werden, in Abhängigkeit von den Dosen, arithmetisch aufgetragen.

Werden die FE-induzierten Stimulationsmaxima der einzelnen Parameter in Relation zu den zunehmenden Dosierungen gesetzt, so ergeben sich unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

Die Beziehung zwischen PRL-Maxima und FE-Dosen kann durch eine relativ klare Linearität charakterisiert werden, die Beziehung zwischen STH-Maxima und FE-Dosen durch eine positiv-akzelerierte Form.

Zwischen relativen NA-Maxima und zunehmenden FE-Dosen zeichnet sich eine leicht positiv-akzelerierte Dosis-Wirkungs-Beziehung ab, zwischen NA- Δ -Werten und FE-Dosen ein linearer Zusammenhang.

A-Maxima, Cortisol-Minima und maximale VAS-Scores zeigen eine vergleichbare Dosis-Wirkungs-Beziehung im Bereich der maximalen Wirkung.

(Vergleichende Darstellung Abb. 16).

3.1.10. Beziehungen zwischen dosisabhängigen Wirkungen

Die Beziehungen zwischen den dosisabhängigen Veränderungen der einzelnen Parameter wurden - unter Zugrundelegung von Stimulationsmaxima, Δ -Werten und Flächen - untersucht, die Ergebnisse sind in der Korrelationsmatrix (Tab. 19) dargestellt.

Signifikante Korrelationen ergeben sich nur zwischen PRL- und NA-Maxima unter 0.1 mg FE/70 kg ($r = -0.76$, $p < 0.05$), zwischen PRL- und A-Maxima unter 0.25 mg FE/70 kg ($r = -0.84$, $p < 0.05$), zwischen STH-Maxima und A-Maxima unter 0.1 mg FE/70 kg ($r = 0.63$ bzw. $r = 0.85$, $p < 0.05$), zwischen A-Maxima und Cortisol-Minima unter 0.1 mg FE/70 kg ($r = 0.67$, $p < 0.05$). Relativ hohe Korrelationen ergeben sich zwischen STH-Maxima und NA-Maxima unter 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg ($r = -0.45$ bzw. $r = -0.48$).

Tab. 19: Korrelationsmatrix: Beziehungen zwischen
dosisabhängigen Wirkungen von FE

	PR		SIH		NA Plasmakonz.		NA 5. Abw.		A		Cortisol		VNS	
	max	Δ	max	Δ	max	Δ	max	Δ	max	min	max	Δ	max	Δ
PR	1													
	Δ													
SIH	1													
	Δ													
NA Plasmakonz.	1													
	Δ													
A	1													
	Δ													
Cortisol	1													
	Δ													
VNS	1													
	Δ													
max	-0,07		-0,07		-0,04		-0,08		-0,41		-0,48		-0,02	
	-0,28		-0,26		-0,10		-0,31		-0,12		-0,16		-0,31	
Δ	-0,24		-0,24		-0,15		-0,48		-0,3		-0,69		-0,47	
	0,03		0,03		-0,74		-0,76		0,22		-0,06		0,17	
SIH	-0,24		-0,24		-0,08		-0,45		-0,05		-0,02		-0,12	
	-0,32		-0,32		-0,16		-0,48		-0,30		-0,28		-0,12	
P1	-0,32		-0,32		-0,43		-0,48		-0,80		-0,73		-0,13	
	-0,27		-0,27		-0,61		-0,76		-0,61		-0,09		-0,09	
NA max	-0,04		-0,08		-0,08		-0,22		-0,22		0,46		-0,04	
	-0,15		-0,16		-0,31		-0,12		-0,12		0,07		0,30	
(Plasma-konz)	-0,74		0,33		1		-0,64		0,58		-0,73		-0,16	
	0,61		-0,43				-0,80		-0,80		0,37		0,25	
NA max 15'	-0,76		0,21				0,57		0,55		0,46		-0,08	
	-0,07		-0,43		1		0,10		-0,21		0,28		0,05	
(NA max)	0,36		-0,48				-0,72		0,11		0,24		0,01	
	Δ													
A	-0,41		0,63		0,01		0,57		0,67		0,20		-0,15	
	-0,12		0,35		0,12		0,10		0,09		0,14		-0,28	
Δ	-0,3		0,63		-0,64		-0,72		0,36		0,63		-0,24	
	0,1		0,53		0,58		0,55		1		0,20		0,10	
Cortisol	-0,48		-0,08		-0,80		-0,61		-0,61		-0,73		-0,19	
	-0,16		-0,07		-0,73		0,11		0,09		0,39		0,57	
Δ	-0,69		0,07											
	-0,06		-0,16		0,15		-0,06		-0,10		1		0,48	
VNS	-0,02		-0,14		0,25		0,28		0,11				0,09	
	0,31		-0,13		0,08		0,24		-0,73				-0,56	
Δ	0,47		0,01		-0,46		0,1		-0,63		0,61		1	
	0,43		0,57		-0,56		-0,24		-0,19		0,48			

* = $p < 0,05$

Die Korrelationen sind getrennt für jede einzelne Dosis (in der Reihenfolge 0,1, 0,2, 0,25 mg FE) ermittelt, ebenso getrennt für die verschiedenen Kennwerte.

	max	PRL △	max	STH △	max	NA Plasmakonz. △	max	NA % Abw. △	max	A △	max	Cortisol △	max	VAS △
PRL max	1													
△		1												
STH max	0.65 *		1											
△		0.70 *		1										
NA max (Plasmakonz.)	0.70 *		0.52		1									
△		0.59 *		0.28		1								
NA max (%Abw.)	0.60 *		0,18				1							
△			0,18					1						
A max	0.42		0.41		0.25		0.05		1					
△		0.41		0.46		0.17				1				
Cortisol min.	0.25		0.34		0.66 *		0.66 *		0.37		1			
△		0.29		0.29		0.50		0.34		0.26		1		
VAS max	0.16		0.12		0.08		0.41		-0.23		0.01		1	
△		0.11		0.04		0.24			-0.42		0.05			1

Die Korrelationen zwischen PRL-, STH-, Cortisol-, NA-, A- und VAS-Scores sind getrennt für die unterschiedlichen Kennwerte ermittelt.
* $p < 0.05$

Die vergleichende Untersuchung der Beziehungen zwischen den durch 0.2 mg FE/70 kg (FE-II-Studie) induzierten maximalen Wirkungen ergibt (Korrelationsmatrix, Tab. 20):

signifikante Korrelationen zwischen PRL- und STH-Maxima ($r = 0.65$ bzw. $r = 0.70$, $p < 0.05$), zwischen PRL- und NA-Maxima ($r = 0.70$ bzw. $r = 0.59$, $p < 0.05$), sowie zwischen NA-Maxima und Cortisol-Minima ($r = 0.66$, $p < 0.05$).

3.2. Vergleichende Untersuchungen:

Wirkung von Morphin und Nalbuphin' auf neuroendokrine und psychische Parameter

3.2.1. Wirkung des "klassischen" μ -Rezeptoragonisten Morphin

Wirkung von Morphin auf PRL-Plasmakonzentrationen

Morphin induziert in einer Dosierung von 10 mg/70 kg einen ca. 4-fachen mittleren Anstieg der PRL-Plasmakonzentrationen von $123.4 \pm 31.9 \mu\text{IU/ml}$ unmittelbar vor Injektion auf maximal $495.9 \mu\text{IU/ml}$ 90 Min nach Injektion ($p < 0.001$), 120 Min nach Morphin sind die PRL-Plasmakonzentrationen noch um das 3.5-fache des Ausgangsniveaus erhöht (Abb. 17, Tab. 21). Dieser Gesamtwirkung entspricht ein mittleres Stimulationsmaximum von $549.1 \pm 173.3 \mu\text{IU/ml}$, ein mittlerer maximaler Δ -Wert von $425.6 \pm 185.2 \mu\text{IU/ml}$, eine mittlere Fläche von $48460.0 \pm 15165.5 \mu\text{IU/ml} \times 120 \text{ Min}$ (Tab. 21).

Die Analyse individueller Stimulationsmaxima 45-120 Min nach Injektion zeigt eine Zunahme der PRL-Plasmakonzentrationen mit Werten von 267 bis $822 \mu\text{IU/ml}$. Diese hohe interindividuelle Variabilität der PRL-Stimulationsmaxima läßt sich nicht auf Unterschiede in PRL-Ausgangsniveaus und basalen Cortisol-, NA-, A- und Glucosekonzentrationen zurückzuführen.

Wirkung von Morphin auf STH-Plasmakonzentrationen

Diese kann durch Zunahme der STH-Plasmakonzentrationen von 0.9 ± 0.4 auf maximal $13.0 \pm 14.7 \text{ ng/ml}$ 60 Min nach Injektion ($p < 0.01$, Abb. 17), durch ein mittleres Stimulationsmaximum von $13.9 \pm 15.0 \text{ ng/ml}$,

eine mittlere Fläche von 841.7 ± 915.0 ng/ml x 120 Min beschrieben werden (Tab. 21).

8 der 16 untersuchten Probanden zeigen eine deutliche STH-Stimulation mit Maxima zwischen 13.7 und 49.2 ng/ml 45-75 Min nach Injektion; das mittlere Stimulationsmaximum dieser Subklasse beträgt 25.7 ± 13.0 ng/ml. Keine Vorstimulationen oder Spontansekretions-episoden sind zu verzeichnen.

Die hohe interindividuelle Variabilität der STH-Stimulierbarkeit läßt sich auf keinen der untersuchten Parameter zurückzuführen; STH-Stimulationsmaxima korrelieren nicht signifikant mit basalen PRL-, Cortisol-, NA-, A-Plasmakonzentrationen, NA/A-Koeffizienten und Glucosekonzentrationen.

Wirkung von Morphin auf Cortisol-Plasmakonzentrationen

Die Cortisol-Plasmakonzentrationen werden durch Morphin von 12.3 ± 4.2 auf 4.1 ± 1.6 µg/100 ml, also auf 33 % des Ausgangswertes 120 Min nach Injektion reduziert ($p < 0.001$, Abb. 17, Tab. 21), was einem mittleren Δ -Wert von 8.2 ± 3.2 µg/100 ml entspricht (Tab. 21).

Eine Reduktion der Cortisol-Plasmakonzentrationen ist an jedem einzelnen Probanden beobachtbar.

Hochsignifikante Korrelationen bestehen zwischen Cortisol-Plasmakonzentrationen 120 Min nach Morphin und Cortisol-Ausgangswerten ($r = 0.73$, $p < 0.01$), und zwischen Cortisol-Ausgangswerten und dem Ausmaß der Cortisolreduktion (Cortisol 0 Min - Cortisol 120 Min) ($r = 0.94$, $p < 0.01$). Keine weiteren signifikanten Korrelationen zwischen Cortisolminima und untersuchten Parametern können erhoben werden.

Wirkung von Morphin auf NA-Plasmakonzentrationen

Morphin erhöht die NA-Plasmakonzentrationen von 143.9 ± 46.9 auf 182.8 ± 62.5 pg/ml ($p < 0.02$) bereits 5 Min nach Injektion, diese Wirkung bleibt während der ersten 30 Min nach Injektion bestehen, bei NA-Konzentrationen von 179.8 ± 62.1 pg/ml und 179.2 ± 52.0 pg/ml 15 bzw. 30 Min nach Injektion (Abb. 17, Tab. 21). Das resultierende mittlere NA-Maximum beträgt 195.3 ± 60.8 pg/ml, der mittlere Δ -Wert 51.4 ± 34.0 pg/ml (Tab. 21).

Dem entsprechen prozentuale Abweichungen von 126.4 ± 29.8 %, 126.1 ± 23.0 % und 127.6 ± 25.0 % 5 Min, 15 Min und 30 Min nach Injektion, bei einem mittleren Stimulationsmaximum von 138.5 ± 26.3 %.

Die Analyse individueller NA-Maxima 5-30 Min nach Injektion zeigt Werte im Bereich von 99 bis 301 pg/ml, 11 der 16 Probanden reagieren mit einem NA-Anstieg > 50 pg/ml.

Individuelle NA-Stimulationsmaxima korrelieren hochsignifikant mit NA-Ausgangsniveaus ($r = 0.83$, $p < 0.01$). Keine weiteren signifikanten Beziehungen zu anderen Parametern sind nachweisbar.

Wirkung von Morphin auf A-Plasmakonzentrationen

Die A-Plasmakonzentrationen hingegen bleiben nach Gabe von Morphin unverändert bei Werten zwischen 25.4 ± 10.8 pg/ml und 29.7 ± 12.0 pg/ml unmittelbar vor bzw. 30 Min nach Injektion (Abb. 17, Tab. 21).

Die individuellen A-"Maxima" variieren zwischen 18 und 61 pg/ml 5-30 Min nach Injektion, 2 der 16 Probanden reagieren mit einem A-Anstieg > 50 pg/ml.

Eine signifikante Korrelation der A-Maxima zu den Ausgangsniveaus kann nachgewiesen werden ($r = 0.50$,

$p < 0.05$), keine weiteren Beziehungen jedoch zu den anderen Parametern.

Wirkung von Morphin auf psychisches Befinden:

Die durch die VAS erfaßte Wirkung von Morphin auf das psychische Befinden kommt durch eine Zunahme der VAS-Scores von 50.4 ± 1.2 auf 60.1 ± 13.1 mm 15 Min nach, auf maximal 67.2 ± 20.0 mm 30 Min nach Injektion zum Ausdruck ($p < 0.02$), das Wirkungsplateau bleibt innerhalb der ersten 60 Min bestehen (VAS 60. Min.: 65.6 ± 20.2 mm, Abb. 17) und zeigt auch 120 Min nach Morphin nur eine geringe Tendenz zur Wiederherstellung des Ausgangsniveaus (Tab. 21).

Die Zunahme der VAS Scores nach Gabe von Morphin ist an 11 der 16 Probanden (69 %) zu beobachten, eine deutliche Abnahme der Scores hingegen an 2 Probanden, keine Veränderungen an 3 Probanden.

Es können keine Beziehungen zwischen psychischen und neuroendokrinen Parametern nachgewiesen werden.

	-30	0	5	15	30	45	60	90	120 (Min)	Max	Δ Wert T _{Max} -T ₀	Fläche unter der Kurve
PRL μ IU/ml n = 14	148.9 + 45.8	123.4 + 31.9	223.1 + 96.9	375.8 + 163.0	435.2 + 178.7	478.8 + 170.5	495.8 + 164.9	433.1 + 155.4	549.1 + 173.3	425.6 + 185.2	48460.0 + 15165.5	
STH (ng/ml) n = 16	0.8 + 0.3	0.9 + 0.4	2.8 + 4.2	6.8 + 9.1	11.4 + 14.3	13.0 + 14.7	6.0 + 6.3	3.2 + 4.0	13.9 + 15.0	13.0 + 14.7	841.7 + 915.0	
Cortisol (μ g/100ml) n = 16	12.3 + 4.2	10.8 + 3.2	8.9 + 2.9	7.7 + 2.3	6.7 + 2.6	5.0 + 1.9	4.1 + 1.6	8.2 + 3.2				
NA (pg/ml) n = 16	143.9 + 46.0	182.8 + 62.5	179.8 + 62.1	179.2 + 52.0	195.3 + 60.8	51.4 + 34.0						
A (pg/100ml) n = 16	25.4 + 10.8	29.4 + 11.9	29.3 + 13.3	29.7 + 12.0	34.7 + 11.9	9.3 + 11.4						
VAS (100mm) n = 16	50.4 + 1.2	60.1 + 13.1	67.2 + 20.0	66.2 + 20.1	65.6 + 20.2	62.8 + 19.1	71.5 + 20.1	19.5 + 21.9				

Mittlere PRL (μ IU/ml)-, STH (ng/ml)-, Cortisol (μ g/100ml)-, NA (pg/ml)-, A- (pg/ml)-Konzentrationen sowie VAS-Scores vor und nach Injektion von Morphium, und korrespondierende mittlere Wirkungsmaxima, Δ -Werte (Wirkungsmaximum - Ausgangswert) und Flächen unter der Kurve an n = 16 Probanden, 2 Probanden wurden aus der Darstellung der PRL-Plasmakonzentrationen aufgrund nicht interpretierbarer Stimulationsprofile ausgeschlossen.

3.2.2. Wirkung des μ -Antagonisten/k-Agonisten Nalbuphin

Wirkung von Nalbuphin auf PRL-Plasmakonzentrationen

Nalbuphin induziert eine signifikante Erhöhung der PRL-Plasmakonzentrationen um das 4.5-fache des Ausgangswertes, die maximale Wirkung ($604.7 \pm 351.4 \mu\text{IU/ml}$) hält 30 bis 60 Min nach Injektion an ($p < 0.001$), 120 Min nach Nalbuphin sind die PRL-Plasmakonzentrationen noch immer deutlich um das 3.7-fache des Ausgangsniveaus erhöht (Abb. 17, Tab. 22). Dieser Gesamtwirkung entspricht ein mittleres Stimulationsmaximum von $713.1 \pm 314.8 \mu\text{IU/ml}$, ein mittlerer Δ -Wert von $580.7 \pm 302.6 \mu\text{IU/ml}$, eine mittlere Fläche von $62767.2 \pm 23869.8 \mu\text{IU/ml} \times 120 \text{ Min}$ (Tab. 22).

Die Analyse individueller Stimulationsmaxima zeigt eine Zunahme der PRL-Plasmakonzentrationen mit Werten von 358 bis 1459 $\mu\text{IU/ml}$ an jedem einzelnen Probanden. 2 Probanden wurden wegen Vorstimulation ausgeschlossen.

Keine signifikanten Korrelationen bestehen zwischen PRL-Maxima und PRL-Ausgangsniveaus, basalen Cortisol-, NA-, A- und Glucosekonzentrationen.

Die Wirkung von Nalbuphin auf STH-Plasmakonzentrationen

Nalbuphin zeichnet sich durch eine ausgeprägte STH-stimulierende Wirkung, durch einen mittleren maximalen Anstieg der STH-Plasmakonzentrationen auf $21.7 \pm 21.8 \text{ ng/ml}$ 60 Min nach Injektion aus ($p < 0.005$, Abb. 17, Tab. 22). Dem entspricht ein mittleres Wirkungsmaximum von $26.8 \pm 22.6 \text{ ng/ml}$, eine mittlere

Fläche von 1621.2 ± 1414.7 ng/ml x 120 Min (Tab. 22). Die ausgeprägte STH-Stimulation kann an 9 von 13 Probanden beobachtet werden, die individuellen Stimulationsmaxima bewegen sich zwischen 16.7 und 61.6 ng/ml. Das mittlere Stimulationsmaximum dieser Subgruppe beträgt 31.4 ± 21.5 ng/ml (3 Probanden wurden wegen einer Vorstimulation >5 ng/ml zum Zeitpunkt 0 ausgeschlossen).

Keine signifikanten Korrelationen können zwischen STH-Stimulationsmaxima und den anderen untersuchten Parametern nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Nalbuphin auf Cortisol-Plasmakonzentrationen

Nalbuphin reduziert die Cortisol-Plasmakonzentrationen von 13.7 ± 5.7 auf 5.7 ± 2.7 µg/100 ml, also auf 42 % des Ausgangswertes ($p < 0.002$, Abb. 17, Tab. 22). 5 von 16 Probanden reagierten mit einem Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentrationen während des Experiments, Revision der Versuchsprotokolle ergab Hinweise auf "Übelkeit" und "Angst".

Hochsignifikante Korrelationen bestehen zwischen Cortisol-Plasmakonzentrationen 120 Min nach Nalbuphin und Cortisol-Ausgangswerten ($r = 0.87$, $p < 0.01$), und zwischen Cortisol-Ausgangswerten und dem Ausmaß der Cortisolreduktion (Cortisol 0 Min - Cortisol 120 Min) ($r = 0.93$, $p < 0.01$). Keine signifikanten Beziehungen der Cortisolminima zu anderen untersuchten Parametern können nachgewiesen werden.

Die Wirkung von Nalbuphin auf NA-Plasmakonzentrationen

Nalbuphin erhöht die NA-Plasmakonzentrationen deutlich bereits 5 Min nach Injektion (0 Min: 159.7 ± 58.8 pg/ml, 5 Min: 205.1 ± 57.2 pg/ml, $p < 0.005$), 15-30 Min nach Nalbuphin kann keine bemerkenswerte Veränderung dieser NA-Plasmakonzentrationen beobachtet werden (Abb. 17, Tab. 22). Dieser Wirkung entspricht ein mittleres Stimulationsmaximum von 229.9 ± 58.4 pg/ml, ein mittlerer Δ -Wert von 70.3 ± 33.0 pg/ml (Tab. 22).

Die entsprechenden prozentualen Abweichungen betragen: 134.1 ± 23.1 %, 137.4 ± 34.1 %, und 135.2 ± 35.4 % 5 Min, 15 Min und 30 Min nach Injektion, mittleres Stimulationsmaximum: 151.4 ± 32.4 %.

Individuelle maximale NA-Konzentrationen variieren zwischen 150 und 365 pg/ml, 12 der 16 Probanden reagieren mit einer NA-Zunahme > 50 pg/ml.

NA-Stimulationsmaxima korrelieren hochsignifikant mit NA-Ausgangsniveaus: $r = 0.84$ ($p < 0.01$). Keine signifikanten Beziehungen zu anderen Parametern können nachgewiesen werden.

Wirkung von Nalbuphin auf A-Plasmakonzentrationen

Parallel dazu kann eine deutliche Zunahme der A-Plasmakonzentrationen nach Nalbuphin von 36.9 ± 15.4 auf maximal 67.1 ± 40.8 pg/ml 5 Min nach Nalbuphin beobachtet werden ($p < 0.05$), 30 Min nach Nalbuphin sind die A-Plasmakonzentrationen noch deutlich erhöht (Abb. 17, Tab. 22).

Individuelle A-Maxima variieren zwischen 52 und 240 pg/ml 5-30 Min nach Injektion, 8 der 16 Probanden reagieren mit einer Zunahme der A-Plasmakonzentrationen >50 pg/ml.

Keine signifikanten Korrelationen bestehen zwischen A-Maxima und den anderen Parametern.

Die Wirkung von Nalbuphin auf psychisches Befinden:

Eine psychotrope Wirkung von Nalbuphin kommt durch eine signifikante Veränderung der VAS-Scores von 50.3 ± 1.1 auf 69.8 ± 16.5 mm 15 Min nach Injektion zum Ausdruck ($p < 0.02$). Diese Veränderung des psychischen Befindens bleibt innerhalb der ersten 60 Min in leicht geringerem Ausmaß bestehen (Abb. 17, Tab. 22). Die Untersuchung individueller VAS Scores zeigt eine Zunahme an 11 der 16 Probanden (69 %), keine Veränderung an 3 Probanden, eine deutliche Abnahme an 2 Probanden.

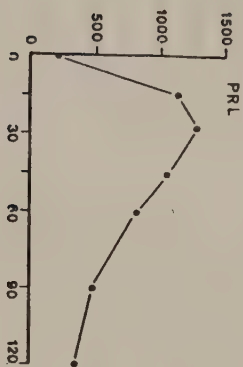
Es können keine Beziehungen zwischen psychischen und neuroendokrinen Parametern nachgewiesen werden.

Tab. 22: PRL-, STH-, Cortisol-, NA-, A-Plasmakonzentrationen und VAS-Scores nach Gabe von 20 mg Nelbuphin/70 kg

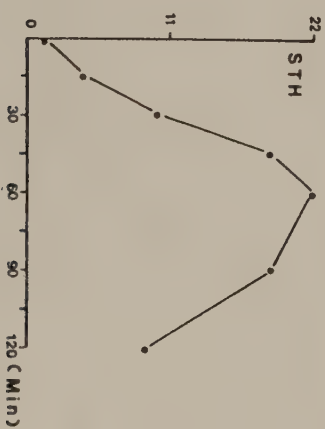
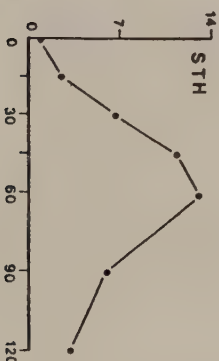
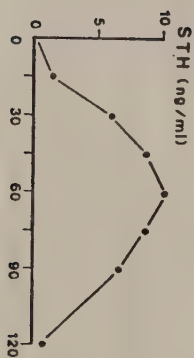
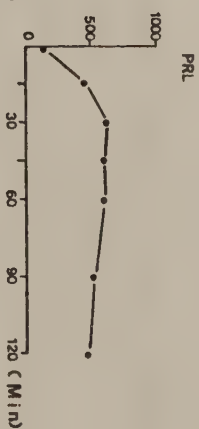
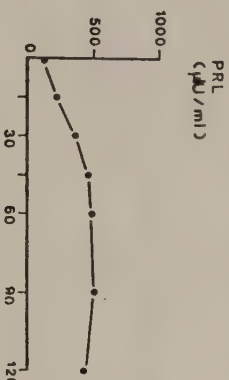
	-30	0	5	15	30	45	60	90	120 (Min)	Max	-Wert	Fläche unter der Kurve
PRL (µIU/ml)	148.6	132.5		464.0	604.7	597.0	604.0	513.6	455.4	713.1	580.7	62767.2
n = 14	± 57.4	± 61.0		±168.6	±251.4	±249.9	±324.6	±193.7	±285.2	±314.8	±302.6	±23896.8
STH (ng/ml)	1.6	1.4		4.2	10.0	18.2	21.7	17.5	9.1	26.8	25.5	1621.2
n = 13	+ 2.3	+ 1.3		+ 7.3	+ 14.9	+ 20.0	+ 21.8	+ 13.9	+ 11.8	+ 22.6	+ 21.9	+ 1414.7
Cortisol (ng/100ml)	14.4	13.7		12.3	10.5	9.7	8.6	7.0	5.7		8.0	
n = 11	+ 5.3	+ 5.7		+ 5.5	+ 4.7	+ 4.3	+ 3.8	+ 3.3	+ 2.7		+ 3.6	
NA (pg/ml)	159.7	205.1		208.8	202.1					229.9	70.3	
n = 16	+ 58.8	+ 57.2		+ 58.7	+ 47.7					+ 58.4	+ 33.0	
A (pg/ml)	36.9	67.1		62.5	51.3					90.0	53.1	
n = 16	+ 15.4	+ 40.8		+ 34.7	+ 20.1					+ 57.3	+ 54.1	
VAS (100mm)	50.3			69.8	63.7	63.1	66.1		58.9	69.9	68.7	
n = 16	+ 1.1			+ 16.5	+ 24.1	+ 25.2	+ 24.9		+ 17.6	+ 26.3	+ 26.0	

Mittlere PRL (µIU/ml)-, STH (ng/ml)-, Cortisol (µg/100ml)-, NA (pg/ml)-, A- (pg/ml)-Konzentrationen sowie VAS-Scores (mm) 30 Min vor und 120 Min nach Injektion von Nelbuphin, korrespondierende Wirkungsmaxime, Δ-Werte (Wirkungsmaximum - Ausgangswert) und Flächen unter der Kurve an n = 16 Probanden. Aus der Ermittlung der PRL-Plasmakonzentrationen wurden 2, aus der Ermittlung der STH-Plasmakonzentrationen 3, aus der Ermittlung der Cortisolkonzentrationen 5 Probanden nicht interpretierbarer Stimulationsprofile ausgeschlossen.

FENTANYL 0.2 mg/70 kg i.v.



MORPHIN 10 mg/70 kg i.v. NALBUPHIN 20mg/70kg i.v.



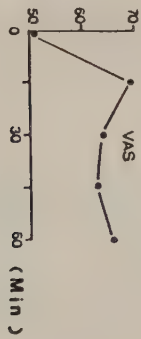
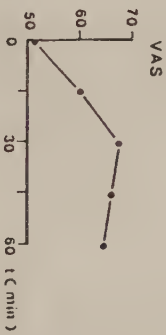
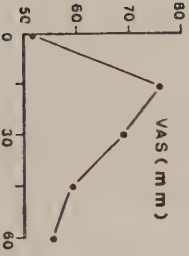
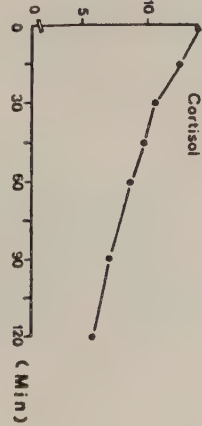
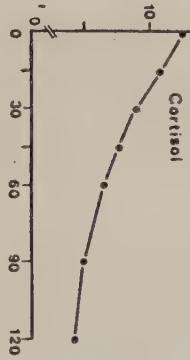
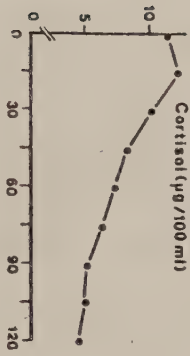
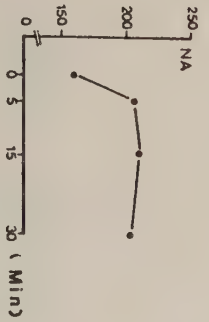
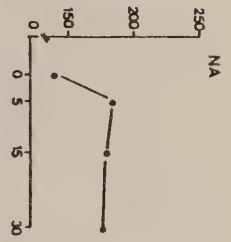
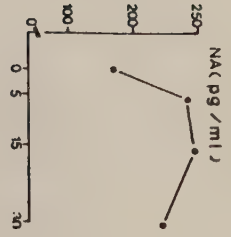


Abb. 17: Vergleich der Wirkung von 0,2 mg FE/70 kg ($n = 11$), 10 mg

Morphin/70 kg und 20 mg Naloxon/70 kg ($n = 16$) auf PRL-,

STH-, NA-, Cortisol-Plasmakonzentrationen und VAS-Scores.

Plasmakonzentrationen bzw. VAS-Scores sind in Abhängigkeit

von der Zeit dargestellt.

3.2.3. Vergleich der Wirkungen von FE, Morphin und Nalbuphin

FE unterscheidet sich durch seine signifikant höhere PRL-stimulierende Wirkung von Morphin ($p < 0.001$ bei Berücksichtigung der Stimulationsmaxima von $1269.8 \pm 499.8 \mu\text{IU/ml}$ (FE-I), $1061.9 \pm 321.5 \mu\text{IU/ml}$ (FE-II) bzw. $549.1 \pm 173.3 \mu\text{IU/ml}$ (Morphin) (Abb. 18).

Ein Vergleich der Wirkungsstärke ergibt ein Wirkungsverhältnis von ca. 2.5:1 bzw. 2:1 zwischen FE und Morphin, die Wirkung von Morphin beträgt 40 % der FE-Wirkung.

FE besitzt eine signifikant höhere PRL-stimulierende Wirkung als Nalbuphin ($p < 0.001$ bzw. $p < 0.009$ bei einem Vergleich der Stimulationsmaxima der FE-I- und FE-II-Studie mit dem Stimulationsmaximum nach Nalbuphin, von $713.1 \pm 314.8 \mu\text{IU/ml}$, Abb. 18). Es resultiert ein Wirkungsverhältnis von ca. 10:6.

Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf PRL nicht (Abb. 18).

Die FE-induzierte STH-Stimulation ist quantitativ, jedoch nicht signifikant geringer als die STH-Stimulation nach Morphin (Abb. 18) (Stimulationsmaxima: $4.8 \pm 6.8 \text{ ng/ml}$ bzw. $9.9 \pm 10.2 \text{ ng/ml}$ nach FE-I bzw. FE-II, $13.9 \pm 15.0 \text{ ng/ml}$ nach Morphin, der Unterschied zwischen den Maxima nach FE-I und Morphin ist grenzwertig signifikant).

FE unterscheidet sich deutlich von Nalbuphin durch seine geringere STH-stimulierende Wirkung ($p < 0.05$) unter Berücksichtigung beider FE-Studien (Abb. 18). Den STH-Stimulationsmaxima der FE-I- bzw. FE-II-Studie steht ein Maximum von $26.8 \pm 22.6 \text{ ng/ml}$ nach Nalbuphin gegenüber. Es ergibt sich ein Wirkungsverhältnis von ca. 1:5 (FE-I) bzw. 1:2.5 (FE-II).

Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich in ihrer STH-stimulierenden Wirkung nicht signifikant (Abb. 18).

FE, Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die Cortisol-Plasmakonzentrationen nicht (Abb. 18). Sie reduzieren die Cortisol-Plasmakonzentrationen auf 42 % bzw. 36 % (FE-I- bzw. FE-II-Studie), 33 % (Morphin) und 42 % (Nalbuphin) des Ausgangswertes. Die korrespondierenden Δ -Werte betragen 6.7 ± 3.8 bzw. 8.4 ± 2.9 $\mu\text{g}/100$ ml, 8.2 ± 3.2 $\mu\text{g}/100$ ml und 8.0 ± 3.6 $\mu\text{g}/100$ ml.

FE beeinflusst die maximalen NA-Plasmakonzentrationen deutlicher als Morphin ($p < 0.02$, Abb. 18). Ein Vergleich der maximalen Plasmakonzentrationen (265.4 ± 78.1 pg/ml bzw. 195.3 ± 60.8 pg/ml) und der maximalen Δ -Werte (80.7 ± 68.8 pg/ml bzw. 51.4 ± 34.0 pg/ml) ergibt ein Wirkungsverhältnis von 4:3 bzw. 3:2.

FE und Nalbuphin unterscheiden sich bezüglich ihrer Wirkung auf die maximalen NA-Plasmakonzentrationen nicht signifikant (Abb. 18). Zum Vergleich das Stimulationsmaximum nach Nalbuphin: 229.9 ± 58.4 pg/100 ml, der entsprechende Δ -Wert: 70.3 ± 33.0 pg/100 ml. Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf die NA-Plasmakonzentrationen nicht (Abb. 18).

FE beeinflusst die A-Plasmakonzentrationen deutlich stärker als Morphin ($p < 0.05$, Abb. 18). Im Gegensatz zu einer Zunahme der A-Plasmakonzentrationen auf maximal 65.0 ± 42.6 pg/ml nach FE bleiben die A-Plasmakonzentrationen nach Morphin unverändert (maximaler Wert: 34.7 ± 11.9 pg/ml).

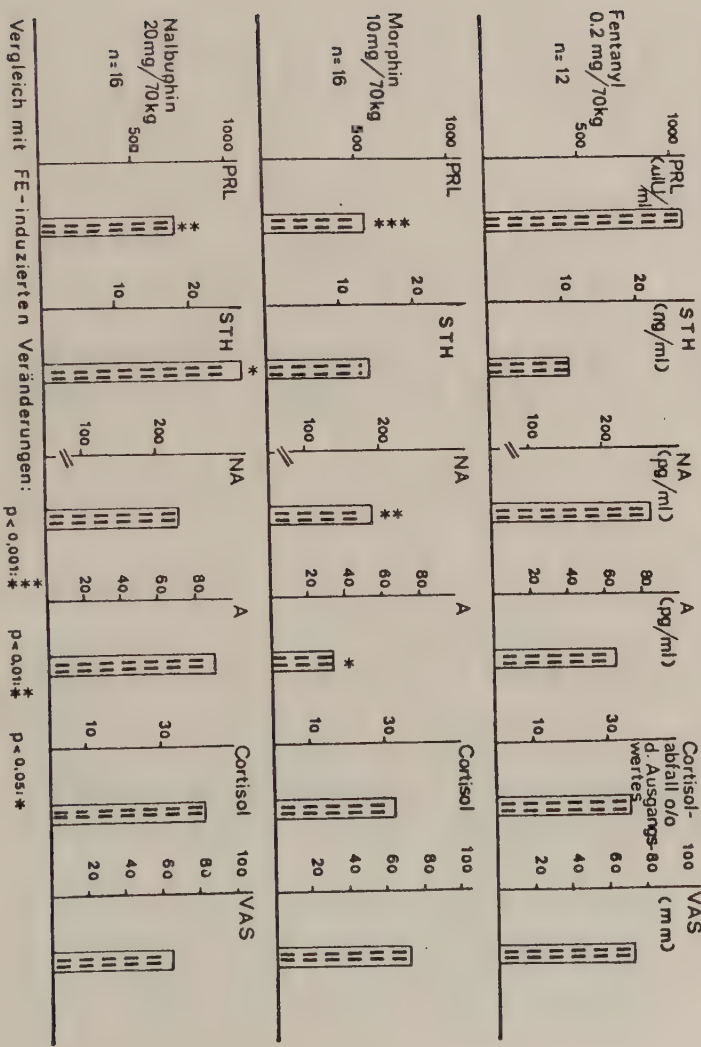
FE unterscheidet sich bezüglich seiner A-stimulierenden Wirkung quantitativ, jedoch nicht signifikant, von Nalbuphin (Abb. 18). Zum Vergleich das Stimulationsmaximum nach Nalbuphin: 90.0 ± 57.3 pg/ml, Δ -Wert: 53.1 ± 54.1 pg/ml.

Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich signifikant ($p < 0.05$) in ihrer Wirkung auf A (Abb. 18).

FE, Morphin und Nalbuphin unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf das psychische Befinden nicht (Abb. 18). Stimulationsmaxima der VAS-Scores: 71.8 ± 26.3 mm bzw. 71.5 ± 20.1 mm bzw. 69.9 ± 26.3 mm, korrespondierende Δ -Werte: 18.0 ± 28.8 mm bzw. 19.5 ± 21.9 mm bzw. 14.8 ± 29.1 mm (Abb. 18).

Deutliche Unterschiede zwischen FE, Morphin und Nalbuphin zeichnen sich im Wirkungsverlauf ab (Abb. 17). Mit Ausnahme eines identischen Stimulationsprofils der STH-Sekretion kann der Verlauf der Wirkung von FE auf die PRL-, NA-, A-Plasmakonzentrationen und die VAS-Scores durch ein rasches Eintreten der Wirkung, Wirkungsmaxima 15 bis 30 Min nach Injektion und Abklingen der Wirkung innerhalb des Beobachtungszeitraums charakterisiert werden. Demgegenüber ist der Verlauf der Wirkung von Morphin und Nalbuphin durch deutlich später eintretende Wirkungsmaxima (mit Ausnahme der Wirkung auf NA und A), ein ausgeprägtes Wirkungsplateau und noch deutlich über das Ausgangsniveau erhöhte Plasmakonzentrationen bzw. VAS-Scores am Ende der Beobachtungsperiode gekennzeichnet.

Die Wirkung verschiedener Opiatagonisten auf Neurosekretion und psychisches Befinden



Vergleich mit FE-induzierten Veränderungen: p < 0,001: ** p < 0,01: * p < 0,05: *

Abb. 18: Vergleich der Wirkung des μ -Rezeptoragonisten FE (0,2 mg/70 kg) (n = 12, FE-II-Studie), des μ -Rezeptoragonisten Morphin (10 mg/70 kg) (n = 16) und des μ -Antagonisten/K-Agonisten Naluphin (20 mg/70 kg). Dem Vergleich werden die Wirkungsmessungen zugrundegelegt.

4. DISKUSSION

4.1. Diskussion der Wirkung von Fentanyl auf neuroendokrine und psychische Parameter

4.1.1. Wirkung von FE auf PRL-Plasmakonzentrationen

FE besitzt eine ausgeprägte PRL-stimulierende Wirkung. Dieser Befund steht in Einklang mit anderen humanexperimentellen Untersuchungen (Tab. 1, Einführung) und mit tierexperimentellen Befunden (134, 138, 193), welche übereinstimmend einen PRL-Anstieg auf eine Reihe unterschiedlicher Opiatagonisten berichten.

Da, wie bereits dargelegt, eine Beteiligung von Opiatrezeptoren an der opiatinduzierten PRL-Stimulation nachgewiesen werden konnte, liegt die Annahme einer Beteiligung von Opiatrezeptoren an der FE-induzierten PRL-Stimulation nahe.

Eine vergleichende Evaluierung der Wirkungsstärke erweist sich aufgrund verschiedener Dosen und Applikationsmodi als nur sehr eingeschränkt möglich. Im besonderen wird auf einen Vergleich dieses ausschließlich an männlichen Probanden erhobenen Befundes mit Ergebnissen, welche an gemischtgeschlechtlichen Gruppen (25, 157, 175) oder nur an Frauen (74, 196) erhoben wurden, verzichtet, da anhand eigener unveröffentlichter Befunde ein deutlicher Einfluß des Menstruationszyklus auf die FE-induzierte PRL-Sekretion nachgewiesen werden konnte. Frauen zeigen - nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg - einen nahezu doppelt so hohen PRL-Anstieg als Männer zum Zeitpunkt der

Menstruation, einen nahezu vierfachen Anstieg zum Zeitpunkt der Ovulation (siehe auch 186). In den oben zitierten Studien finden sich jedoch keine Hinweise auf eine Berücksichtigung des Menstruationszyklus. So beschränkt sich der weitere Vergleich auf (bezüglich der analgetischen Wirkung) äquipotente Dosen von Morphin (10 mg i.v.), von FK 33 824 (0.25 mg i.v.) von Nalorphin (10 mg i.v.) und von Pentacozin (30 mg i.v.) (42), welche einer Gruppe von 6 männlichen Probanden appliziert wurden. Während diese Opiatagonisten einen vergleichbaren PRL-Anstieg im Bereich bis 20 ng/ml erzeugen (entsprechendes gilt für β -Endorphin, welches jedoch nicht zu einem Vergleich herangezogen wurde), bewirkt FE im Vergleich dazu einen PRL-Anstieg > 50 ng/ml (ein Umrechnungsfaktor von 20 vorausgesetzt), also einen ca. doppelt so großen Effekt.

Auch wenn Applikationsmodus, analgetische Potenz der Dosis, Geschlecht und Versuchszeitpunkt vergleichbar sind, kann eine Beteiligung weiterer unbekannter Faktoren (im Zusammenhang mit den experimentellen Bedingungen) zur Erklärung dieses Unterschiedes angenommen werden. Diese dürften jedoch keine hinreichende Erklärung der starken Ausprägung dieses Unterschiedes darstellen.

Da sich FE von den anderen untersuchten Opiatagonisten durch seine höhere μ -agonistische Potenz und μ -Rezeptorselektivität unterscheidet (71, 182, 206), könnte die deutlich höhere PRL-stimulierende Wirkung von FE auf diesen Unterschied zurückgeführt werden. Dieser Befund unterstreicht zugleich bisherige experimentelle Befunde, welche auf eine zentrale Rolle des μ -Rezeptors in der Regulation der opiatinduzierten PRL-Sekretion hinweisen (71, 87, 105, 184).

Da als Wirkungsmechanismus für die opiatinduzierte PRL-Freisetzung vorwiegend eine Hemmung der DA-Freisetzung, also eine Blockade der dopaminergen Transmission angenommen wird (56, 72, 78, 133, 197), erscheint ein zusätzlicher Vergleich der FE-induzierten PRL-Stimulation mit der PRL-freisetzenden Wirkung von DA-Antagonisten interessant.

50 mg Chlorpromazin bzw. Thioridazin p.o. erzeugen an 5 gesunden Probanden einen PRL-Anstieg auf ca. 150 ng/ml (167) im Vergleich zu dem durch 0.25 mg FE/70 kg induzierten Anstieg auf ca. 80 ng/ml, als Test zur sekretorischen Reserve induzieren 50 mg Chlorpromazin i.m. an 2 normalen Frauen einen Anstieg auf ca. 120 ng/ml (37).

Die Beobachtung, daß die höchste FE Dosis das gesamte Spektrum der Opiatwirkungen induziert, und an anderen neuroendokrinen Systemen bereits maximale Wirkungen beobachtbar waren, die Wirkung auf PRL sich jedoch nicht einem Wirkungsmaximum annähert, kann einerseits als Hinweis auf einen sehr ausgeprägten pharmakologischen Effekt von FE, zum anderen als Hinweis auf eine hohe Kapazität sekretorischer Reserve des PRL-Systems angesehen werden.

Die hohe Variabilität der PRL-Maxima nach FE-Stimulation, wie sie durch Variationskoeffizienten bis zu 50 % unter den einzelnen Dosierungen und starke Unterschiede in der dosisabhängigen Stimulierung an einzelnen Probanden veranschaulicht werden konnte (30), kann nicht auf andere Faktoren zurückgeführt werden. Im besonderen konnte keine systematische Beeinflussung der pharmakospezifischen PRL-Stimulierbarkeit durch PRL-Ausgangsniveaus, repetitive Stimulation und basale Cortisol-Plasmakonzentrationen (54, 100), basale NA-, A- und Glucosekonzentrationen nachgewiesen werden.

4.1.2. Wirkung von FE auf STH-Plasmakonzentrationen

Im Gegensatz zu PRL wird die STH-Sekretion in geringerem Ausmaß, jedoch signifikant modifiziert. Dieser Befund einer STH-stimulierenden Wirkung von FE, welcher zum ersten Mal auf der Basis einer systematischen Probandenuntersuchung am Menschen erhoben wurde, entspricht tierexperimentellen Untersuchungen, welche übereinstimmend einen STH-Anstieg auf Gabe verschiedener Opiate und Opioid Peptide berichten (20, 35, 47, 114, 117, 133, 158, 176).

Im Gegensatz dazu erweitert dieser Befund einer STH-Stimulierung durch FE ein Spektrum kontroverser Befunde am Menschen, welche nach Gabe unterschiedlicher Opiatagonisten erhoben wurden; auf die ausführliche Darstellung dieser Befunde in der Einführung wird verwiesen (Tab. 1).

In Analogie zu den tier- und humanexperimentellen Befunden, welche eine Beteiligung des Opiatrezeptors an der opiatinduzierten STH-Stimulation demonstrieren (Einführung), kann die Beteiligung eines Opiatrezeptors an der FE-induzierten STH-Stimulation vermutet werden.

Der Versuch einer weiteren vergleichenden quantitativen Evaluierung unter ausschließlicher Beschränkung auf diejenigen wenigen Untersuchungen (42), welche zumindest unter Voraussetzung einer analgetisch äquivalenten Dosis, desselben Applikationsmodus und desselben Geschlechts vergleichbar sind, zeigt, daß FE mit einer STH-Stimulierung zwischen 5 und 10 ng/ml (Dosis 0.2 mg/70 kg bei Berücksichtigung sowohl der FE-I- als auch FE-II-Studie) unter dem Bereich der FK 33 824-, Methadon- und Nalorphin-induzierten STH-Stimulation (zwischen 10 und 20 ng/ml) liegt.

Grundsätzlich erweist sich ein Vergleich der Humanbefunde (sowohl unter Gabe desselben als auch verschiedener Opiatagonisten) jedoch als problematisch, da die Dosierungen bezüglich ihrer Potenz nicht vergleichbar, die Applikationsmodi variabel und experimentelle Ereignisse, vor allem Stressreize, unzureichend dokumentiert sind. Einer humanpharmakologischen Fragestellung wird eine Auswahl von Versuchspersonen zugrundegelegt, welche unter medikamentöser Therapie von schweren Schmerzzuständen stehen (58, 147), oder in psychiatrischer Behandlung sind (175). In gemischtgeschlechtlichen Gruppen ist der Anteil von Männern und Frauen nicht immer ausgewogen (175) oder nicht dokumentiert (74), bei den Frauen - mit einer einzigen Ausnahme (157) - Menstruationszyklus bzw. Menopause nicht kontrolliert, (der "klassische" Befund einer STH-Nichtstimulation nach Morphin (196) wurde an 6 Frauen ohne Kontrolle des Menstruationszyklus erhoben), die Anzahl der Versuchspersonen generell sehr gering (z.B. $n = 3$ (58), sonst meist $n = 6$).

Wie am Beispiel der eigenen STH-Befunde ersichtlich und anhand der hohen Standardabweichungen an den anderen Untersuchungen nachvollziehbar, ist die STH-Stimulierbarkeit durch Opiatagonisten in unterschiedlichem Ausmaß durch eine hohe interindividuelle Variabilität charakterisierbar. Dies erhöht zum einen bei den relativ geringen Probandenzahlen die Wahrscheinlichkeit eines Zufallsbefundes, erschwert jedoch grundsätzlich die Bewertung der pharmakologischen Modulation von STH durch FE und andere Opiatagonisten.

Die detaillierte Analyse der STH-Stimulation nach FE ergibt, daß dem dosisabhängigen STH-Anstieg zwei unterschiedliche Reaktionsklassen, STH-"Responder" und -"Nonresponder" zugrunde liegen. Diese beiden

Gruppen unterscheiden sich bezüglich ihrer Anzahl nicht wesentlich. Die weitere Bewertung der pharmakologischen Wirkung von FE auf STH ergibt sich aus Interpretationsmöglichkeiten dieser interindividuellen Differenzen.

Lassen sich individuelle Differenzen der STH-Stimulierbarkeit durch Faktoren erklären, welche keine pharmakologische STH-Stimulierung durch FE ermöglichen bzw. keine Interpretation als pharmakologische Stimulation?

STH-Nichtstimulation kann hier nicht auf erhöhten Alkoholkonsum (130) oder Nikotinkonsum, nicht auf erhöhtes Körpergewicht, nicht auf erhöhte Cortisolspiegel (65, 100) oder andere Faktoren wie z.B. chronischen Stress zurückgeführt werden.

Systematisch erhöhte NA-Spiegel vor FE-Injektion, zufällige metabolische Ereignisse vor Injektion wie eine Erhöhung der Glucosekonzentrationen (18, 155) können als mögliches Korrelat einer Nichtstimulation ausgeschlossen werden.

Die Revision der Versuchsprotokolle ergibt keine Hinweise auf eine stressbedingte STH-Stimulierung während des Experiments (18), eine Koinzidenz von STH- und Cortisol-, NA- und A-Stimulierung kann nicht nachgewiesen werden, ebenso kein Abfall der Glucosekonzentrationen vor FE-Injektion und STH-Stimulierung (66).

Der Versuch, Unterschiede in der STH-Stimulierbarkeit auf unterschiedliche Bedingungen in anderen neuroendokrinen und metabolischen Parametern zurückzuführen, ergibt keine Hinweise auf eine systematische Beeinflussung der pharmakospezifischen STH-Stimulierbarkeit durch FE.

4.1.3. Wirkung von FE auf Cortisol-Plasmakonzentrationen

Der hochsignifikante Abfall der Cortisolplasmakonzentrationen nach FE bestätigt die einheitlichen Ergebnisse, welche bisher durch Gabe unterschiedlicher Opiatagonisten am Menschen erhoben wurden, auf die ausführliche Darstellung in der Einführung wird verwiesen (Tab.1).

Die seltenen Ausnahmen (25, 58, 147, 196) können durch die geringe Anzahl von Versuchspersonen und vermutlich stressbedingte Cortisolanstiege (u.a. Schmerzpatienten als Versuchspersonen) erklärt werden.

Die Quantität des Effektes, wie sie am Beispiel von FE durch eine Reduktion der Cortisol-Plasmakonzentrationen auf 40 % des Ausgangswertes zum Ausdruck gebracht wird, stimmt erstaunlich gut innerhalb aller untersuchten Opiatagonisten überein.

Bemerkenswert erscheint die Beobachtung einzelner paradoxer Cortisolanstiege unter FE-Dosen, welche nach Revision der Versuchsprotokolle als Stressreaktionen interpretiert werden können; dies deutet darauf hin, daß trotz einer spezifischen pharmakologischen Beeinflussung auch unter der höchsten Dosis von FE eine Reaktivität des Cortisolsystems auf Stressreize erhalten bleibt. Diese Beobachtung findet eine Entsprechung in verschiedenen Befunden (185, 196), sie steht im Widerspruch zu Studien, welche eine Unterdrückung von Stressreaktionen durch Opiate berichten (16, 63, 86).

Die Mechanismen, welche die pharmakologische Beeinflussung dieses Systems durch Opiate und zugleich seine Reaktivität auf Stressreize kontrollieren, bedürfen einer weiteren experimentellen Abklärung.

In diesem Zusammenhang soll die konträre Wirkung von FE auf Cortisol und die Catecholamine - üblicherweise als kovariierende Stressindikatoren betrachtet - noch einmal hervorgehoben werden.

Experimentelle Befunde, welche eine parallele Reduktion der ACTH-Sekretion nachweisen (189, 195, 199), lassen auf eine zentrale Beeinflussung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems durch Opiatagonisten schließen. Eine zusätzliche Wirkung der Opiate auf weiteren Regulationsebenen, wie Hemmung der adrenocorticotrophen Biosynthese (156) und eine direkte Wirkung an den corticotrophen Zellen der Hypophyse (41, 132), läßt sich diskutieren.

Da diese Opiatwirkung auf Cortisol nicht, wie PRL und STH, durch Naloxondosen bis 4 mg supprimiert werden kann (41, 42), wird von den Autoren eine tatsächlich wirksame Naloxondosis im Bereich > 10 mg angenommen und auf eine Beteiligung geringer empfindlicher Opiatrezeptorsubtypen an der Cortisolreduktion geschlossen (42,75).

Vorliegende Befunde demonstrieren eine maximale Wirkung von FE auf Cortisol bereits bei der geringsten Dosierung - dies deutet auf einen besonders sensiblen Opiatmechanismus hin und steht im Gegensatz zu den oben angeführten Naloxon-Befunden (41, 42). Untersuchungen mit noch geringeren FE-Dosen zur weiteren Überprüfung der Opiatmodulation von Cortisol könnten aufschlußreich sein.

Andere Wirkungsmechanismen können in Erwägung gezogen werden: da ACTH und β -Endorphin einem gemeinsamen Precursor (Proopiomelanocortin) entstammen (124, 181), und gemeinsam sezerniert werden (80, 181), kann die Hypothese eines gekoppelten Feedbackmechanismus formuliert werden. Weitere Hinweise im Sinne dieser Hypothese finden sich in der gleichzeitigen Suppres-

sion von ACTH, β -Endorphin und β -Lipotropin durch Opiate (61), in der Regulation der β -Endorphin-Produktion durch Glucocorticoide (165), in der Koinzidenz einer Nichtsupprimierbarkeit der Cortisolsekretion durch Opiate und durch Glucocorticoide an depressiven Patienten (208, 210).

Die Untersuchung einer systematischen Beeinflussung der Cortisolreaktionen nach FE durch andere Faktoren zeigt, daß das absolute Cortisolminimum und das Ausmaß des Cortisolabfalls nach FE-Dosen in hohem Maße von der Höhe der Cortisolausgangsniveaus abhängig sind. Unterschiede in der pharmakospezifischen Wirkung könnten hier durch unterschiedliche Cortisolbasalwerte erklärt werden.

4.1.4. Wirkung von FE auf die Catecholamin-Plasmakonzentrationen

FE induziert einen dosisabhängigen Anstieg der NA- und A-Plasmakonzentrationen am Menschen - dies ist der erste Humanbefund einer Modulierung der Catecholamine durch ein Opiat.

(Der einzige humanexperimentelle Hinweis für eine Modulierung der Catecholaminfreisetzung durch das endorphinerge System besteht in einem geringen, doch signifikanten Anstieg der A-Plasmakonzentrationen nach Gabe einer relativ hohen Naloxondosis von 10 mg (43).

Die - bis auf einen vorübergehenden NA-Anstieg 5 Min nach Injektion - unveränderte Baseline der NA- und A-Plasmakonzentrationen unter der Placebobedingung und die relativ exakte Replizierbarkeit des Befundes schließen einen stressbedingten Catecholaminanstieg infolge experimenteller Randbedingungen weitgehend

aus. Eine Kontrolle der Verum-Versuche durch aktives Placebo - zur Evaluierung möglicher Stresseffekte infolge unangenehmer FE-Wirkungen wie Atemdepression, Schwindel, Übelkeit, Dysphorie, etc. - war nicht möglich; die Durchsicht der Versuchsprotokolle zeigte jedoch keine systematische Koinzidenz potentieller Stressoren mit NA-Veränderungen. Der gleichzeitige hochsignifikante Abfall der Cortisol-Plasmakonzentrationen unterstützt die Hypothese einer pharmakospezifischen FE-Wirkung auf die Catecholamin-Plasmakonzentrationen, ebenso die differentielle dosisabhängige Modulierung der NA- und A-Plasmakonzentrationen. Eine mögliche Beeinflussung der NA-Konzentrationen unter der höchsten Dosierung 0.25 mg FE/70 kg durch Stressfaktoren kann nicht völlig ausgeschlossen werden, doch sei in diesem Zusammenhang auf die unter der geringsten wie der höchsten FE-Dosis gleichbleibend erhöhten A-Plasmakonzentrationen hingewiesen.

So kann ein pharmakospezifischer Effekt von FE auf die Catecholamin-Plasmakonzentrationen angenommen werden.

Die Wirkung von Opiaten auf das noradrenerge System war Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen, unterschiedliche Möglichkeiten einer Modulierung stehen zur Diskussion: in vitro Modelle peripherer und zentraler noradrenerger Transmission demonstrieren eine Modulation der Transmitterfreisetzung durch Opiate (98, 161) überwiegend im Sinne einer inhibitorischen Wirkung präsynaptischer Opiatrezeptoren (46, 60, 115, 168, 172); in vitro Untersuchungen zeigen eine Beeinflussung des Monoaminturnovers in Gehirn und Rückenmark (59, 69, 101, 121, 161).

Im Besonderen wurde eine Inhibierung der Muskelkontraktion der "Cat-nictitating membrane" durch FE nachgewiesen (162), sowie eine Zunahme der NA-Frei-

setzung und des NA-turnovers an sympathischen Nervenendigungen nach FE-Gabe (163).

Eine Modulierung des noradrenergen Systems durch Opiate bzw. Opioid Peptide kommt in vielfältigen weiteren Befunden und methodischen Ansätzen zum Ausdruck (34, 103, 119, 153, 174).

Der vorliegende Befund einer dosisabhängigen Erhöhung der Catecholamin-Plasmakonzentrationen findet eine sehr gute Entsprechung in den tierexperimentellen Untersuchungen von van Loon et al., 1981 (122) und Conway et al., 1984 (33), den bisher einzigen Untersuchungen einer Wirkung von Opiaten auf NA- und A-Plasmakonzentrationen. Die Ergebnisse stimmen besonders in folgenden Aspekten überein:

a) A reagiert im Vergleich zu NA bereits auf eine geringere Dosis mit einem signifikanten Anstieg; eine höhere Dosis des Opiatagonisten Morphin war erforderlich, um die Plasmakonzentrationen von NA signifikant zu modifizieren (33). Entsprechende Relationen finden sich bei van Loon et al., 1981 (122) unter intravenöser und intracerebroventrikulärer Applikation von β -Endorphin; unter Gabe der beiden höchsten Dosen zeigt sich eine lineare Dosis-Wirkung-Beziehung für NA, während sich für A die Annäherung an den Bereich der maximalen Wirkung andeutet. Nach Gabe steigender FE-Dosen nehmen die NA-Plasmakonzentrationen in linearer Relation zu den Dosen zu, während durch die geringste Dosis bereits eine maximale Wirkung auf die A-Plasmakonzentrationen erzeugt wird.

b) A wird quantitativ in deutlich stärkerem Ausmaß als NA modifiziert; einer 15-fachen Erhöhung der A-Konzentrationen steht eine 3-fache Erhöhung der NA-Konzentrationen durch Morphin gegenüber (33), einer 8-fachen Erhöhung der A-Konzentrationen nach β -Endorphin eine 3-fache Erhöhung von NA (122). Einer ca.

2.5-fachen Erhöhung der A-Konzentrationen nach der höchsten FE-Dosis entspricht eine 1.6-fache Erhöhung der NA-Konzentrationen.

c) A reagiert nach einer Latenzzeit von ca. 5 Minuten und erreicht das Maximum 20 Minuten nach Injektion, NA reagiert tendenziell verzögert.

d) Eine Interpretation als Stressreaktion wird als nicht wahrscheinlich begründet und experimentell kontrolliert (33, 122).

Die zusätzliche Untersuchung möglicher zugrundeliegender Mechanismen durch genannte Autoren zeigt eine Beteiligung des Opiatrezeptors. Die Erhöhung der peripheren NA- und A-Plasmakonzentrationen wird von van Loon et al., 1981 (122) durch das Konzept einer zentralen Aktivierung des peripheren sympathischen "outputs" interpretiert: die Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems induziert eine Freisetzung von A aus dem Nebennierenmark, eine Freisetzung von NA zu jeweils beträchtlichen Anteilen sowohl aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen wie aus dem Nebennierenmark.

Die Untersuchung der hohen interindividuellen Variation der NA- und A-Freisetzung zeigt, daß basale NA- als auch A-Plasmakonzentrationen in hohem Ausmaß die absolute Höhe der pharmakospezifischen NA- und A-Stimulation mitbeeinflussen. Kein entsprechender Einfluß anderer neuroendokriner Parameter auf die Catecholaminfreisetzung konnte nachgewiesen werden.

4.1.5. Kardiovaskuläre Reaktionen unter FE

Am liegenden Probanden kann nach FE-Gabe ein vorübergehender Blutdruckanstieg leichten Ausmaßes und tendenzieller Dosisabhängigkeit sowie ein diskreter Anstieg der Herzfrequenz nachgewiesen werden. Diese Beobachtung entspricht nicht der generell für Opiate (70), und speziell für FE am Tier (62) berichteten Hypotension. Die Replizierbarkeit dieses Ergebnisses in der FE-II-Studie bestätigt jedoch diesen Humanbefund, welcher in der Untersuchung von Viars (202) durch das "Nichteintreten der erwarteten Hypotension" angedeutet wird. In neueren tierexperimentellen Studien wurde - entsprechend vorliegenden Befunden - eine Hypertension und Tachykardie nach Opioidgabe festgestellt; zugleich konnte dieser Effekt durch Applikation von Opioiden im Hypothalamus, also vermutlich durch Aktivierung des zentralen sympathischen Nervensystems, ausgelöst werden (151). Eine Beteiligung von μ -Rezeptoren wird diskutiert.

Ein funktionaler Zusammenhang kann durch dieses Konzept einer zentralen sympathischen Aktivierung (siehe auch van Loon et al., 1981 (122)) zwischen FE-induzierter Hypertension und Erhöhung der Catecholamin-Plasmakonzentrationen hergestellt werden. Der tierexperimentelle Befund von Bolme et al., 1978 (13), welcher durch Gabe von Naloxon den Morphin-induzierten Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen und zugleich die kardiovaskulären Reaktionen antagonisieren konnte, unterstützt diese Hypothese.

Differenziertere Wechselwirkungen bedürfen einer weiteren experimentellen Abklärung.

Zusammenfassend kann an Stelle der ursprünglichen Vorstellung einer leichten Hypotension nach Opiaten (interpretiert als Sekundäreffekt der hypnotisch-

sedativen Wirkung von Opiaten und der reduzierten physischen Aktivität (70)) das Konzept eines zentral induzierten, opiatrezeptorvermittelten Blutdruckanstiegs erwogen werden.

Auf der Basis vorliegender Befunde kann der oben dargelegte Zusammenhang zwischen Blutdruckanstieg und NA-Plasmakonzentrationen vorläufig nicht bestätigt werden: die Untersuchungen ergaben keine signifikanten Korrelationen zwischen NA-Plasmakonzentrationen und korrespondierenden systolischen Blutdruckwerten.

4.1.6. Wirkung von FE auf Glucosekonzentrationen

FE erzeugt in steigenden Dosen einen leichten, in der höchsten Dosierung mit 0.25 mg FE/70 kg knapp signifikanten Anstieg der Glucosekonzentrationen. Dies entspricht der bereits bekannten alten klinischen Beobachtung einer hyperglykämischen Reaktion auf Opiatagonisten (55, 191). Dieser Effekt wird in Zusammenhang mit der Stressorwirkung der Opiate, der Aktivierung des Nebennierenmarks und der begleitenden Glykogenolyse interpretiert (36), und ist experimentell unter anderem durch zentrale Applikation eines Opiatagonisten auslösbar (55), was die Möglichkeit einer primär durch periphere Opiatrezeptoren vermittelten Wirkung ausschließt (55, 191). Die Morphin-induzierte Hyperglykämie könnte durch Hydergine, aber nicht durch Propranolol gehemmt werden (28), was auf die Beteiligung α -adrenerger Rezeptoren hinweist.

Eine Beziehung zwischen α -adrenerg vermitteltem Glucoseanstieg und dem α_2 -noradrenerg-induzierten STH-Anstieg könnte vermutet werden, die Berechnungen ergaben jedoch keine signifikanten Korrelationen. Ebenso konnten keine Beziehungen zwischen Glucose- und NA-Konzentrationen hergestellt werden.

4.1.7. Veränderung des psychischen Befindens unter FE

Gabe von FE erzeugt in einer beträchtlichen Anzahl von Probanden deutliche euphorische Reaktionen. Dieser klassische Opiateffekt wurde bisher jedoch noch nicht für den Opiatagonisten FE am Menschen experimentell belegt; diese euphorisierende Wirkung kann ebenso "klassisch" als Opiatrezeptoreffekt betrachtet werden (70). Entsprechend konnte die "klassische" dysphorische Reaktion nach Opiatgabe an einzelnen Probanden beobachtet werden (70).

Die Beobachtung, daß die Probanden unter repetitiver FE-Gabe mit relativ konsistenten euphorischen und dysphorischen Reaktionsmustern reagierten, könnte der "Disposition", auf Opiatgabe euphorisch oder dysphorisch zu reagieren, den Stellenwert eines persönlichkeitspezifischen Merkmals oder eines pharmakogenetischen Markers geben.

Die euphorisierende Wirkung von FE konnte am Menschen durch Gabe von Naloxon antagonisiert werden (Emrich, pers. Mitteilung, Entsprechendes konnte in einem eigenen Experiment mit Naloxon beobachtet werden, Anm. d. Verf.).

Die psychometrische Evaluierung der psychotropen bzw. euphorisierenden Wirkungen von FE und deren anschließende Beurteilung und Klassifizierung erfolgte zunächst unabhängig von entsprechenden Beschreibungen und Erfassungsmethoden anderer Autoren. Dies bedeutet: die subjektiven Äußerungen der Probanden wurden ohne eine bestimmte Erwartungshaltung des Versuchsleiters und unvoreingenommen beobachtet, dokumentiert und klassifiziert. Ein nachträglicher Vergleich mit den Arbeiten von Autoren, welche das Suchtpotential von Opiaten anhand subjektiver Äußerungen beurteilten (84, 94, 96), zeigte eine hohe Übereinstimmung in der

Beschreibung und Beurteilung der euphorisierenden Wirkung.

Eine Beeinflussung der subjektiven Beurteilung euphorisierender Wirkungen durch auftretende Nebenwirkungen wie z.B. Schwindel, Übelkeit, Juckreiz, " Kontrollverlust" durch die Droge kann weitgehend ausgeschlossen werden, da alle Probanden über ein relativ hohes Differenzierungsvermögen verfügten, welches eine Unterscheidung psychischer und autonomer Wirkungsqualitäten zuließ, alle Probanden Nebenwirkungen vergleichbaren Ausmaßes produzierten und die einzelnen FE-Wirkungen zeitlich gut differenzierbar waren. Im Weiteren konnten keine signifikanten Beziehungen zwischen Stressparametern (Cortisol, NA und A) und VAS Scores erhoben werden.

In diesem Zusammenhang erwies sich die aufgrund der experimentellen Erfahrungen der FE-I-Studie vollzogene konzeptuelle Trennung zwischen einem medikamentenspezifischen angenehmen (bzw. unangenehmen) Effekt und einem allgemeinen Wohlbefinden (bzw. Mißbehagen) als berechtigt; beide Analogskalen zeigen keine ausgeprägte Übereinstimmung, dies könnte darauf hinweisen, daß die VAS zur Messung des generellen Wohlbefindens zusätzliche experimentelle Bedingungen und Ereignisse erfaßt.

Unter Zugrundelegung der VAS wird eine maximale Steigerung des Wohlbefindens unter FE bereits durch die geringste Dosierung erzeugt, einer Zunahme der Dosen entspricht keine Zunahme der VAS Scores mehr. Dies kann zum einen als Hinweis auf die Beteiligung äußerst FE-sensitiver Mechanismen an der Auslösung euphorisierender Effekte interpretiert werden. Zum anderen könnte dies Ausdruck einer Verhaltenstendenz sein, keine Extremwerte anzukreuzen bzw. von der Mitte der Skala nicht über einen gewissen Betrag hinaus abzuweichen.

Die hohe Übereinstimmung der Selbstbeurteilung der Befindlichkeit durch den Probanden auf der VAS mit der entsprechenden Klassifizierung seiner Reaktionen auf der Basis des Protokolls spontaner subjektiver Äußerungen und seinen Reaktionen auf Befragung (FE-Fragebogen) weist den VAS-Veränderungen nach FE eine gewisse Indikatorfunktion für die psychotrope Wirkung dieses Opiatagonisten zu.

Der Wirkungskomponente von Morphin, FE und anderen Opiatagonisten, welche für die charakteristischen subjektiven Effekte am Menschen verantwortlich ist, entspricht die Eigenschaft dieser Opiate, am Tier - auf der Basis eines von Overton 1964 (146) entwickelten experimentellen Tiermodells - als diskriminativer Stimulus zu wirken, welcher ein definiertes meßbares Verhalten auslöst. Zum einen konnte die Wirkung von Morphin als diskriminativer Stimulus nur durch eine Aktivierung zentraler Opiatrezeptoren ausgelöst werden, zum anderen konnte eine hochsignifikante Dosis-Wirkungs-Beziehung dieser "discriminative properties" demonstriert werden (32, 146). Eine Analogie kann in der durch die VAS Scores erfaßten FE-Wirkung gesehen werden.

4.1.8. Diskussion differentieller Dosis-Wirkungs-Beziehungen

Die Analyse der Beziehungen zwischen zunehmenden FE-Dosen und korrespondierenden maximalen Wirkungen führte zur Differenzierung unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

PRL und STH werden durch zunehmende FE-Dosen differentiell moduliert. PRL wird durch die geringste Dosis, STH erst durch die höchste FE-Dosis signifi-

kant modifiziert. Eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zeichnet sich für PRL, eine positiv akzelerierte für STH ab (einer Erhöhung der Dosis um 25 % von 0.2 auf 0.25 mg FE/70 kg entspricht eine Zunahme der STH-Stimulation um 42 %). Der in dieser Form erstmals am Menschen erhobene Befund zeichnet sich durch eine sehr gute Übereinstimmung mit tierexperimentell erhobenen Befunden aus, welche die Opiatmodulation von PRL und STH durch Gabe unterschiedlicher Opiatdosen untersuchten (20, 35, 114, 158, 184, 193).

Im besonderen wird auf Spiegel et al., 1982 (184) Bezug genommen, da diese, von vergleichbaren Befunden differierender Dosis-Wirkungs-Beziehungen ausgehend, eine Beteiligung unterschiedlicher Rezeptormechanismen an der PRL- und STH-Stimulierung durch Opiate nachwiesen (auf die Existenz multipler Opiatrezeptoren und die Beteiligung multipler Opiatrezeptoren an der Neurosekretion wurde bereits in der Einführung hingewiesen).

Die Autoren demonstrierten durch Gabe zunehmender Morphindosen (5, 10, 15 mg/kg) unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen für PRL und STH: Gabe der zweithöchsten Dosis bedeutete bereits eine maximale Wirkung auf PRL, während eine Erhöhung der Dosis von 10 auf 15 mg/kg mit einer 50 %igen Zunahme der STH-Sekretion verbunden war. Die Hypothese einer differentiellen Modulation wurde formuliert, eine Beteiligung von Rezeptormechanismen unterschiedlicher Affinität für die Modulierung von PRL und STH durch den Opiatagonisten Morphin angenommen. Die Überprüfung dieser Hypothese durch zusätzliche Gabe von Naloxazon, einen selektiven μ_1 -Rezeptorblocker, führte zum Nachweis einer PRL-Modulation durch μ_1 -Rezeptoren, zur Hypothese einer STH-Modulation durch Rezeptoren geringerer Affinität. Analog kann eine Modulierung der FE-induzierten PRL-Freisetzung durch μ -Rezepto-

ren, eine differentielle Modulierung der STH-Freisetzung durch Mechanismen geringerer Affinität für den μ -Rezeptoragonisten FE vermutet werden.

Wenige tierexperimentelle Befunde deuten auf die Beteiligung von σ -Rezeptoren an der Opiatmodulation der STH-Sekretion hin (106, 136). Delitala et al., 1983 (42), welche bisher als einzige am Menschen eine differentielle Opiatmodulation neuroendokriner Systeme untersuchten (durch Vergleich der neuroendokrinen Profile verschiedener Opiatagonisten), konnten keine eindeutigen Hinweise für die Beteiligung eines bestimmten Opiatrezeptorsubtyps an der opiatinduzierten STH-Stimulation erhalten.

Die Beteiligung unterschiedlicher Transmittersysteme an der Opiatmodulation der PRL- und STH-Sekretion wurde in der Einleitung bereits ausführlich dargelegt. In die Erklärung einer differentiellen Opiatmodulation von PRL und STH durch unterschiedliche Wirkungsmechanismen müssen diese miteinbezogen werden, es soll in diesem Zusammenhang auf die wesentlich komplexere Regulation der opiatinduzierten STH-Stimulation durch Transmittermechanismen hingewiesen werden.

Die μ -rezeptorvermittelte STH-Stimulation bedarf einer weiteren Überprüfung, grundsätzlich muß die hohe interindividuelle Variabilität der STH-Stimulierbarkeit bei allen Überlegungen mitberücksichtigt werden.

Auch die auf der Basis vorliegender Daten mögliche Differenzierung der NA- und A-Stimulation durch unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen findet eine Entsprechung in tierexperimentellen Befunden (33, 122), worauf im vorausgehenden Kapitel bereits ausführlich eingegangen wurde. Die differierenden Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden jedoch von genannten Autoren nicht interpretiert, im besonderen wurde eine

differentielle Modulation durch unterschiedliche Opiatrezeptoren nicht erwogen. Conway et al., 1984 (33), wiesen zwar durch Gabe von selektiven Rezeptorblockern eine Beteiligung von μ - als auch σ -Rezeptoren an der opiatinduzierten "Catecholamin"-Sekretion nach, berücksichtigten jedoch den Befund unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen von NA und A in ihren Untersuchungen nicht.

Eine mögliche Interpretation vorliegender Befunde durch unterschiedliche FE-sensitive Opiatmechanismen kann nur mit äußerster Zurückhaltung geschehen. In die Überlegungen zur unterschiedlichen Modulation der NA- und A-Plasmakonzentrationen durch FE müssen mit einbezogen werden: topographisch-funktional unterscheidbare Systeme, während A ausschließlich aus dem Nebennierenmark sezerniert wird, rekrutiert sich der Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen zu beträchtlichen Anteilen aus dem Nebennierenmark und aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen (122); unterschiedliche Kapazitäten beider Systeme, welche auf der Basis der vorhandenen Literatur nicht näher präzisierbar sind, doch soll hier auf die relativ geringe Auslenkbarkeit des NA-Systems (um ca. das 1.6-fache des Ausgangswerts) im Gegensatz zum Anstieg der A-Plasmakonzentrationen um ein Mehrfaches verwiesen werden; eine funktionale Trennung durch Beteiligung unterschiedlicher Transmittermechanismen an der A- und NA-Sekretion; während z.B. die Sekretion des Nebennierenmarks durch Administration von Somatostatin deutlich gehemmt wird, ist keine Wirkung auf die NA-Freisetzung aus den peripheren sympathischen Nervenendigungen zu beobachten (122). Zum anderen ist das cholinerge System an der Opiatmodulation sowohl von NA als auch A beteiligt, Blockade der cholinergen Transmission bedeutet Blockade sowohl der NA- als auch der A-Freisetzung (122).

Nur unter diesen Einschränkungen kann - als eine Möglichkeit der differentiellen Modulation beider Catecholamine - die Beteiligung von Opiatrezeptorsubtypen mit unterschiedlicher Affinität für FE formuliert werden.

Gemeinsames Charakteristikum der Dosis-Wirkungs-Beziehungen von A, Cortisol und den VAS Scores ist, daß eine maximale Reaktion bereits durch die geringste FE-Dosis erzeugt wird. Eine Erhöhung der Dosen geht mit keiner Zunahme der neuroendokrinen und psychischen Reaktionen einher. Da es sich hier um die Erfassung völlig unterschiedlicher Wirkungsqualitäten durch völlig unterschiedliche Meßmethoden handelt, soll diese Entsprechung nicht weiter betont werden. Hinweise für mögliche gemeinsame zugrundeliegende Modulationsmechanismen bestehen in der gemeinsamen topographischen Lage von A und Cortisol; eine wechselseitige Beeinflussung kann vermutet werden (5). In diesem Zusammenhang soll jedoch auch auf die unterschiedliche Modulation der A- und Cortisolsekretion durch unterschiedliche Transmittermechanismen verwiesen werden.

Da diese Systeme sehr sensibel auf den μ -Rezeptoragonisten FE reagieren, könnte eine Beteiligung des μ -Rezeptors an der A- und Cortisolsekretion und an der Induzierung euphorischer Reaktionen vermutet werden. Auf die Opiatrezeptorvermittlung der Cortisolsekretion wurde im vorhergehenden Kapitel bereits eingegangen, auf Schwierigkeiten bei der quantitativen Interpretation der VAS Scores hingewiesen.

Zusammenfassend können für PRL, STH, NA, A, Cortisol und die durch die VAS erfaßten psychischen Veränderungen unterschiedliche Mechanismen der Opiatmodulation postuliert werden, eine Beteiligung unterschied-

licher Opiatrezeptorsubtypen kann vermutet werden. Ein Spektrum unterschiedlicher beteiligter Transmittersysteme, unterschiedliche Kapazitäten der hormonellen Systeme (eine unterschiedliche funktionelle Verfügbarkeit), und die z.T. hohe interindividuelle Variabilität müssen theoretisch mitberücksichtigt werden.

4.1.9. Diskussion der Beziehungen zwischen dosisabhängigen Wirkungen

Die Untersuchung der Beziehungen zwischen dosisabhängigen Wirkungen von FE auf neuroendokrine und psychische Parameter zeigt: es bestehen keine quantitativ vergleichbaren signifikanten positiven oder negativen Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern unter allen Dosierungen, d.h. es besteht kein genereller, dosisunabhängiger, positiv oder negativ linearer Zusammenhang zwischen den einzelnen Parametern. Vielmehr ändern sich die Korrelationen bezüglich Betrag und Richtung von Dosis zu Dosis, die Dosierung hat also einen deutlichen, wenn auch nur in wenigen Fällen signifikanten Einfluß auf die Beziehungen zwischen den untersuchten Parametern. Betrag und Ausmaß der Korrelationen ändern sich ebenso in Abhängigkeit von den zugrundegelegten Kennwerten.

Dies könnte - unter Vorbehalt aufgrund der geringen untersuchten Fallzahl - als weiterer Hinweis auf eine unterschiedliche, voneinander unabhängige Modulierung der einzelnen Parameter durch zunehmende Dosen FE interpretiert werden.

4.2. Diskussion der vergleichenden Untersuchungen von Morphin und Nalbuphin

4.2.1. Wirkung von Morphin auf neuroendokrine und psychische Parameter

Die PRL-stimulierende Wirkung von Morphin bestätigt, wie bereits diskutiert, bisherige Humanbefunde, und entspricht auch quantitativ - im Gegensatz zu FE - der PRL-stimulierenden Wirkung bisher untersuchter Opiatagonisten (im Bereich von 10-20 ng/ml) (Tab. 1).

Im Gegensatz dazu wird zum ersten Mal am Menschen eine STH-Stimulierung durch Morphin nachgewiesen, bisher konnte keine STH-Freisetzung nach Morphin beobachtet werden (42, 196). Diese kontroversen Befunde können - bei vergleichbarer Dosis und Applikationsmodus - vermutlich auf Geschlechtsunterschiede, Nichtberücksichtigung des Menstruationszyklus (196), sehr geringe Probandenzahlen (die Autoren untersuchten jeweils $n = 6$ Vpn) und zugleich auf die hohe interindividuelle Variabilität der STH-Stimulierbarkeit zurückgeführt werden. Der vorliegende Befund stützt sich auf eine Probandenzahl von $n = 16$.

Die Morphin-induzierte Cortisolreduktion bestätigt weiterhin die außerordentlich einheitlichen Befunde auf diesem Gebiet, ebenso die nach Morphin beobachtete Euphorie an einer beträchtlichen Anzahl von Probanden.

Die NA-Erhöhung nach Morphin bestätigt den erstmals an FE erhobenen Befund einer Catecholamin-Erhöhung durch Opiate am Menschen, Parallelen zu tierexperimentellen Studien (siehe im besonderen die von Conway

et al., 1984 (33) berichtete Catecholaminerhöhung durch Morphin) wurde bereits ausführlich dargestellt. Im Gegensatz zur FE-Wirkung konnte jedoch kein paralleler Anstieg der A-Plasmakonzentrationen festgestellt werden.

Die Untersuchung der hohen interindividuellen Variabilität der PRL- und STH-Stimulierbarkeit durch Morphin ergab keine Hinweise für eine systematische Beeinflussung der pharmakospezifischen Stimulierbarkeit durch andere neuroendokrine Faktoren. Analog zu FE zeigte sich jedoch eine deutliche Abhängigkeit der NA-Stimulation und der Cortisolreduktion von der Höhe der Ausgangsniveaus. Auch unter Morphin konnten keine Beziehungen zwischen neuroendokrinen und psychischen Parametern nachgewiesen werden.

4.2.2. Wirkung von Nalbuphin auf neuroendokrine und psychische Parameter

Die PRL-stimulierende Wirkung des μ -Antagonisten/ κ -Agonisten Nalbuphin, dessen neuroendokrine Wirkungen zum ersten Mal am Menschen untersucht werden, entspricht in Richtung und Quantität den bisherigen Humanbefunden, im besonderen auch der nach Gabe der Antagonisten/Agonisten Nalorphin und Pentacozin beobachteten PRL-Zunahme (42). Im Gegensatz zu diesen übereinstimmenden Humanbefunden können Antagonisten/Agonisten von Agonisten durch ihre fehlende PRL-stimulierende Wirkung am Tier unterschieden werden: Cyclazocin und Buprenorphin (17), Nalorphin, Levallorphan, Ciramadol, Pentacozin und Meptazinol (117) induzieren keinen PRL-Anstieg.

Der STH-stimulierende Effekt des μ -Antagonisten/k-Agonisten Nalbuphin kann, verglichen mit den anderen Humanbefunden, als sehr ausgeprägt beurteilt werden; mit einer STH-Stimulation > 20 ng/ml zählt Nalbuphin zu den potentesten der bisher untersuchten STH-freisetzenden Opiaten.

Die beiden am Menschen untersuchten Antagonisten/Agonisten differieren in ihrer STH-stimulierenden Wirkung: während Nalorphin wie Nalbuphin entsprechend einen ausgeprägten STH-Anstieg erzeugt, beeinflusst Pentacozin die STH-Plasmakonzentrationen nicht.

Am Tier hingegen erzeugen alle bisher untersuchten Antagonisten/Agonisten - Nalorphin, Levallorphan, Pentazocin, Ciramadol, Meptazinol (117) - einheitlich einen STH-Anstieg.

Der erstmalige Befund einer Beeinflussung der Catecholamine durch Opiatagonisten wird durch die ausgeprägte NA- und A-Stimulation durch Nalbuphin bestätigt und erweitert; die Nalbuphin-induzierte Cortisolreduktion stimmt völlig mit den bisherigen Ergebnissen überein.

Die auf der Basis der VAS erfaßte euphorisierende Wirkung von Nalbuphin scheint in Anbetracht der umstrittenen psychotropen Wirkung der Antagonisten/Agonisten interessant, und weist grundsätzlich auf eine Unterschätzung des Suchtpotentials dieser Substanzen hin. In Selbststimulationsversuchen am Tiermodell wurden deutliche "Reinforcing Stimulus Properties" von Nalbuphin demonstriert, auf der Basis sog. bereits beschriebener "drug discrimination studies" konnte Nalbuphin als Antagonist/Agonist mit morphinartiger Wirkung klassifiziert werden (207) - eine Bestätigung des vorliegenden Befundes.

Die hohe interindividuelle Variation der PRL- und STH-Stimulierbarkeit konnte wiederum nicht auf unterschiedliche Bedingungen in anderen neuroendokrinen Parametern zurückgeführt werden. Die Analyse individueller Stimulationsmaxima zeigt, daß die im Vergleich zu FE und Morphin ausgeprägtere STH-Stimulation durch einen höheren Anteil von "Respondern" (69 % im Vergleich zu je 50 %) und ein höheres mittleres Stimulationsmaximum der Subklasse der STH-"Responder" zustandekommt. Dieser immer noch relativ hohe Anteil an "Nonrespondern" könnte zum einen durch eine immer noch nicht hinreichende opiatrezeptorsubtyp-agonistische Potenz dieses Opiats erklärt werden, die Untersuchung der Wirkung noch selektiverer und potenterer Opiate auf die STH-Sekretion könnte weiteren Aufschluß geben. Zum anderen könnten - in Anbetracht des relativ hohen Anteils an "Nonrespondern" (25 %) an der Clonidin- α_2 -noradrenerg-induzierten STH-Stimulation (93) - davon unabhängige Faktoren der STH-Nichtstimulation zugrundeliegen.

Wie bereits für FE und Morphin festgestellt, sind auch NA-Stimulierung und Cortisolreduktion durch Nalbuphin in hohem Maße vom Ausgangsniveau abhängig. Keine Beziehung besteht auch hier zwischen neuroendokrinen und psychischen Parametern.

4.2.3. Diskussion des Vergleichs der Wirkungen von FE, Morphin und Nalbuphin

Der Vergleich der Wirkungsprofile von FE, Morphin und Nalbuphin zeigt, daß neuroendokrine Systeme durch Opiate unterschiedlicher Rezeptorsubtypaffinität und -selektivität unterschiedlich moduliert werden können. Im besonderen trifft dies auf die Modulation von PRL und STH durch FE, Morphin und Nalbuphin zu,

Dies kann als experimenteller Hinweis dafür interpretiert werden, daß unterschiedliche Opiatmechanismen bzw. -rezeptoren an der Opiatmodulation einzelner neuroendokriner Systeme beteiligt sein könnten. Zugleich kann dies als eine gewisse Bestätigung der Annahme einer differentiellen Modulation neuroendokriner Systeme durch Opiate angesehen werden, welche, ausgehend von der Beobachtung unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen bzw. einer unterschiedlichen Affinität des μ -Rezeptoragonisten FE für einzelne neuroendokrine Systeme, getroffen worden war.

FE unterscheidet sich von Morphin durch seine nahezu doppelt so große PRL-stimulierende Potenz. Da die experimentellen Bedingungen vergleichbar waren, die Höhe der PRL-Stimulation durch Morphin mit vorhandenen experimentellen Humanbefunden relativ gut übereinstimmt und die FE-induzierte PRL-Stimulierung gut replizierbar war, liegt es nahe, diesen Unterschied auf die unterschiedliche μ -agonistische Potenz beider μ -Rezeptoragonisten zurückzuführen.

Der Unterschied zwischen FE und Nalbuphin könnte, bei wiederum vergleichbaren experimentellen Bedingungen, durch die unterschiedliche Rezeptorsubtypselektivität erklärt werden. Entscheidender in diesem Zusammenhang scheint jedoch der Befund einer möglichen Beteiligung von k-Rezeptoren an der opiatinduzierten PRL-Stimulation des Menschen. Analog wurde von Delitala et al., 1983 (42) eine vergleichbare PRL-Stimulierung durch die μ -Antagonisten/k-Agonisten Pentazocin und Nalorphin demonstriert, jedoch nicht durch deren k-agonistische Wirkkomponente, sondern aufgrund der Blockierbarkeit durch geringe Naloxondosen durch eine Wirkung über den ϵ -Rezeptor interpretiert. Tierexperimentelle Befunde weisen eindeutig auf eine Beteiligung von k-Rezeptoren an der PRL-Freisetzung

durch Opiate hin (105, 110).

Zusammenfassend bestätigen vorliegende Ergebnisse die wichtige Rolle von μ -Rezeptoren in der PRL-Stimulation durch Opiate und weisen auf eine Beteiligung von k -Rezeptoren an der opiatinduzierten PRL-Stimulation des Menschen hin.

Eine differentielle Modulation der Neurosekretion durch Opiate wird besonders am STH-System deutlich, wie es bereits durch die Differenzierung unterschiedlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen unter FE angenommen werden konnte.

FE unterscheidet sich zunächst von Morphin durch eine quantitativ geringere STH-Stimulation. Dies weist zum einen auf eine gewisse Bedeutung von μ -Rezeptoren für die STH-Stimulation hin (105) (im Gegensatz dazu steht der - ebenfalls tierexperimentell erhobene - Befund eines inhibitorischen Einflusses von μ -Rezeptoren auf die STH-Stimulierung (184)), zeigt jedoch zugleich, daß die STH-Stimulierung mit abnehmender μ -agonistischer Potenz zunimmt. Der im Vergleich zu FE höhere STH-Anstieg nach Morphin könnte durch zusätzliche Aktivierung anderer Opiatrezeptoren (von σ - und k -Rezeptoren (182, 205) erklärt werden.

Ein deutlicher Unterschied zu FE zeichnet sich in der ausgeprägten STH-Stimulation durch Nalbuphin ab, welcher auf die k -agonistische Komponente zurückgeführt werden könnte; eine zusätzliche stimulierende Funktion könnte - unter Bezug auf den Befund von Spiegel et al., 1982 (184) - in der μ -antagonistischen Komponente von Nalbuphin vermutet werden. Bisherige tier- (105) und humanexperimentelle (42) Befunde können eine Beteiligung des k -Rezeptors an der Opiatmodulation der STH-Sekretion nicht aufzeigen. In der bisher einzigen Humanstudie von Delitala et al., 1983 (42) werden Wirkungsprofile von Opiatagonisten

unterschiedlicher Rezeptorsubtypselektivität verglichen, um die Beteiligung einzelner Opiatrezeptoren an der Modulation neuroendokriner Systeme zu untersuchen; es können jedoch keine interpretierbaren Befunde zur Opiatmodulation von STH erhoben werden. Im besonderen ergibt der Vergleich von μ -Agonisten mit μ -Antagonisten/ κ -Agonisten keine konsistenten Ergebnisse - auf die geringe Anzahl der untersuchten Versuchspersonen ($n = 6$) sei verwiesen.

Zusammenfassend kann eine potentielle Rolle des κ -Rezeptors an der Opiatmodulation der STH-Sekretion des Menschen angenommen werden.

Die Interpretation des Vergleichs der FE-, Morphin- und Nalbuphin-Wirkung auf die Catecholamine geschieht unter Vorbehalt, da ein signifikanter Unterschied nur zwischen den absoluten Stimulationsmaxima, nicht jedoch zwischen den entsprechenden Δ -Werten, festgestellt werden konnte. Die quantitativ unterschiedliche NA-Stimulation durch FE und Morphin könnte durch die geringere μ -agonistische Potenz von Morphin erklärt werden, was als Hinweis auf eine Bedeutung des μ -Rezeptors in der Catecholamin-Sekretion gewertet werden könnte und tierexperimentellen Befunden entspricht (33). Nicht eingeordnet werden in dieses Bild kann jedoch das völlige Fehlen eines A-Anstiegs nach Morphin.

FE und Nalbuphin induzieren einen vergleichbaren Anstieg von NA und A, der unterschiedlichen Rezeptorsubtypselektivität entspricht keine unterschiedliche Modulation der Catecholaminsekretion. Dies kann entweder dahingehend interpretiert werden, daß sowohl μ - als auch κ -Rezeptoren an der NA- und A-Sekretion beteiligt sein könnten (eine Bedeutung von μ -Rezeptoren, nicht jedoch von κ -Rezeptoren für die Opiatmodulation der Catecholamine konnte tierexperimentell

bestätigt werden (33).

Dem kann entgegengesetzt werden, daß aufgrund einer fehlenden Differenzierung durch Opiatagonisten unterschiedlicher Subtypselektivität keine weitere Aussage über die Bedeutung der μ - und κ -Rezeptoren für die Catecholamin-Sekretion getroffen werden kann. Es sind keine Unterschiede vorhanden, welche den Begriffen der μ - und κ -Rezeptorselektivität einen gewissen Erklärungswert zuordnen würden. Unter diesem Aspekt erscheint auch die Einordnung der quantitativ geringeren Catecholamin-Sekretion nach Morphin durch eine geringere u agonistische Potenz problematisch. Eine differentielle Modulation von NA und A kann aufgrund der fehlenden Differenzierung durch einen Opiatagonisten unterschiedlicher Subtypselektivität nicht erhärtet werden.

Cortisol zeigt keine differentielle Modulierbarkeit durch unterschiedliche μ - und κ -agonistische Aktivität. Diesen fehlenden differenzierenden Effekt unterschiedlicher Opiatagonisten bestätigt Delitala et al., 1983 (42), welcher keine Unterschiede in der Cortisolreduktion nach Gabe fünf unterschiedlicher Opiate feststellen konnte. Seine Hypothese einer Beteiligung des κ -Rezeptors an der Cortisolsekretion kann unter Hinweis auf den fehlenden differenzierenden Effekt von Nalbuphin zurückgewiesen werden. Der aufgrund der Blockierbarkeit durch hohe Naloxondosen postulierten Beteiligung von σ -Rezeptoren widerspricht der hochsensitive Effekt des μ -Agonisten FE, welcher eine maximale Wirkung bereits durch die geringste Dosis induziert.

Zusammenfassend kann die Opiatmodulation der Cortisolsekretion nicht in Begriffen von μ - und κ -Rezeptorsubtypselektivität weiter differenziert werden, auf die bereits diskutierte Möglichkeit anderer funktioneller Mechanismen sei verwiesen.

Analog Cortisol zeigen die VAS Scores keine differentielle Modulierbarkeit durch μ - und κ -agonistische Aktivität. Zunächst scheint die Annahme einer gleichzeitigen Beteiligung sowohl μ - als auch κ -agonistischer Mechanismen naheliegend, dies kann für die euphorisierende Opiatwirkung unter Verweis auf tierexperimentelle Befunde (207) diskutiert werden.

Auch hier sei jedoch - aufgrund der fehlenden Differenzierung durch unterschiedliche Opiatagonisten - auf die Schwierigkeit, die Opiatmodulation euphorischer Reaktionen in Begriffen von Subtypselektivität weiter zu analysieren, verwiesen.

Zusammenfassend zeigt der Vergleich der Opiatagonisten unterschiedlicher μ -Rezeptoraffinität und -selektivität, FE und Morphin, daß sich Unterschiede in der μ -agonistischen Potenz durch Unterschiede im Wirkungsprofil abbilden. Im besonderen können quantitative Unterschiede in der Freisetzung derjenigen Parameter festgestellt werden, welche vorrangig durch μ -Rezeptoren moduliert werden.

Der Vergleich der Opiatagonisten unterschiedlicher Opiatrezeptorsubtypselektivität, FE und Nalbuphin, ergibt gewisse Hinweise für eine differentielle Modulation neuroendokriner Systeme durch μ - und κ -Rezeptoren, im besonderen für eine Beteiligung von μ -Rezeptoren an der Opiatmodulation von PRL, für eine Beteiligung von κ -Rezeptoren an der Opiatmodulation von STH.

Um weiteren Aufschluß über die Opiatmodulation der untersuchten Systeme zu erhalten, wäre ein Vergleich mit einem Opiatagonisten hoher δ -Rezeptorselektivität von Interesse. Grundsätzlich sollten jedoch Untersuchungen mit selektiven Opiatrezeptorantagonisten auch am Menschen erwogen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Es bestehen Hinweise für eine veränderte Aktivität des endorphinergen Systems in der Depression. Deshalb könnte die Untersuchung charakteristischer neuroendokriner und psychischer Opiatwirkungen weiteren Aufschluß über die endorphinerge Aktivität geben.

Zieler der vorliegenden Arbeit war:

1. Die Untersuchung der neuroendokrinen und psychischen Wirkungen nach Opiatrezeptorstimulierung an gesunden Probanden als Grundlage für geplante Untersuchungen an depressiven Patienten.
2. Die selektive Überprüfung der neuroendokrinen und psychischen Opiatwirkungen.
3. Die weitere Untersuchung der Modulierung neuroendokriner und psychischer Parameter durch Opiate.

Die - bisher weder tier- noch humanexperimentell beschriebenen - neuroendokrinen und psychischen Wirkungen des selektiven, hochpotenten μ -Rezeptoragonisten Fentanyl (FE) wurden zum ersten Mal systematisch am Menschen untersucht:

11 männliche Probanden erhielten FE in Dosierungen von 0.1 und 0.2 mg/70 kg und Placebo, 8 der 11 Probanden erhielten zusätzlich 0.25 mg FE/70 kg.

Auf der Basis dieser placebo-kontrollierten Dosisfindungs-Studie wurden spezifische Wirkungen von FE auf die untersuchten neuroendokrinen und psychischen Parameter nachgewiesen. Diese konnten folgendermaßen charakterisiert werden (Angabe der Mittelwerte):

1. Die PRL-Plasmakonzentration zeigte einen ausgeprägten, hochsignifikanten, dosisabhängigen Anstieg bis maximal 1585 μ IU/ml unter 0.25 mg FE/70 kg ($p < 0.0001$), der Referenzwert unter Placebo betrug 194 μ IU/ml.

2. Die STH-Plasmakonzentration wurde dosisabhängig, jedoch in geringerem Ausmaß und signifikant erst unter der höchsten Dosis beeinflusst ($p < 0.01$). Maximale STH-Stimulationswerte lagen bei 11 ng/ml im Vergleich zu 1 ng/ml unter Placebo.
3. Die Cortisolplasmakonzentration wurde bereits unter der geringsten FE-Dosis maximal, d.h. auf 42 % des Ausgangswerts, reduziert ($p < 0.01$), während unter Placebo ein Cortisolabfall auf 78 % des Ausgangswerts zu beobachten war.
4. Die NA-Plasmakonzentration stieg dosisabhängig bis maximal 165 % (relativ zum 100 % gesetzten Ausgangswert) unter der höchsten Dosierung an ($p < 0.05$), der korrespondierende NA-Wert unter Placebo betrug 108 %. Im Gegensatz dazu erreichten A-Plasmakonzentrationen bereits unter der geringsten Dosierung ein Maximum von 69 pg/ml im Vergleich zu 24 pg/ml unter Placebo ($p < 0.01$).
5. Der systolische Blutdruck nahm nichtsignifikant dosisabhängig von 118 mmHg unter Placebo auf 138 mmHg unter 0.25 mg FE/70 kg zu, der diastolische Blutdruck zeigte keine deutlich dosisabhängigen Veränderungen. Die Herzfrequenz nahm signifikant unter FE-Dosierungen zu ($p < 0.05$), mit einem Maximum von 79 Pulsen/Min unter 0.25 mg FE/70 kg bei einem Placebowert von 60 Pulsen/Min.
6. Die Glucosekonzentration zeigte eine leichte, nichtsignifikant dosisabhängige Zunahme; der Maximalwert von 94 mg% unter 0.25 mg FE/70 kg war gegenüber dem Ausgangswert von 83 mg% signifikant.

7. Das psychische Befinden wurde deutlich beeinflusst: 8 der 11 Probanden reagierten euphorisch und mit einer Zunahme des Wohlbefindens, welches - bei Erfassung durch Visuelle Analog Skalen (VAS) - bereits unter der geringsten Dosierung von 0.1 mg FE/70 kg ein Maximum erreichte ($p < 0.01$). Die übrigen Probanden reagierten dysphorisch oder berichteten keine Veränderung.

Der Vergleich der in der Zusatzuntersuchung durch Gabe von 0.2 mg FE/70 kg erhobenen Ergebnisse mit den entsprechenden Befunden der FE-Dosis-Findungs-Studie ergab keine signifikanten Unterschiede. In beiden Studien bestanden keine systematischen, signifikanten Zusammenhänge zwischen den dosisabhängigen Wirkungen der einzelnen Parameter, zwischen den Wirkungsmaxima nach FE und den Basalwerten anderer Parameter, zwischen neuroendokrinen und psychischen Parametern. Die Untersuchung der Beziehungen zwischen zunehmenden FE-Dosen und korrespondierenden Wirkungsmaxima der untersuchten Parameter ergab unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Beziehungen für PRL, STH, NA, vergleichbare für A, Cortisol und VAS-Scores.

Um weiteren Aufschluß über die Modulierung neuroendokriner und psychischer Parameter durch Opiate zu gewinnen, wurden vergleichende Studien mit Morphin und Nalbuphin durchgeführt:

16 männliche Probanden wurden mit Morphin in einer 0.2 mg FE/70 kg äquipotenten Dosis von 10 mg/70 kg, 16 männliche Probanden mit Nalbuphin in einer äquipotenten Dosis von 20 mg/70 kg untersucht.

Auch in diesen vergleichenden Studien wurden spezifische Wirkungen der beiden Opiate auf alle untersuchten Parameter nachgewiesen.

Die Wirkungen von Morphin konnten folgendermaßen charakterisiert werden:

1. Die PRL-Plasmakonzentration stieg signifikant von 123 auf maximal 496 $\mu\text{IU/ml}$ an ($p < 0.001$).
2. Die STH-Plasmakonzentration zeigte ein Stimulationsmaximum von 14 ng/ml, welches sich signifikant vom Ausgangswert (1 ng/ml) unterschied ($p < 0.01$).
3. Die Cortisolplasmakonzentration wurde signifikant auf 33 % des Ausgangswerts reduziert ($p < 0.001$).
4. Die NA-Plasmakonzentration stieg signifikant auf maximal 138 % (relativ zum 100 % gesetzten Ausgangswert) an ($p < 0.02$), während die A-Plasmakonzentration bei Werten zwischen 25 und 30 pg/ml unverändert blieb.
5. Das psychische Befinden wurde deutlich beeinflusst ($p < 0.02$): 11 der 16 Probanden reagierten euphorisch, die übrigen Probanden dysphorisch oder zeigten keine Veränderung.

Die Wirkungen von Nalbuphin konnten folgendermaßen charakterisiert werden:

1. Die PRL-Plasmakonzentration stieg signifikant von 133 auf 713 $\mu\text{IU/ml}$ an ($p < 0.001$).
2. Die STH-Plasmakonzentration zeigte einen ausgeprägten, hochsignifikanten Anstieg bei einem Stimulationsmaximum von 27 ng/ml und einem Ausgangswert von 1 ng/ml ($p < 0.005$).
3. Die Cortisolplasmakonzentration wurde signifikant auf 42 % des Ausgangswerts reduziert ($p < 0.002$).
4. Die NA-Plasmakonzentration stieg signifikant auf maximal 152 % (relativ zum 100 % gesetzten Ausgangswert) an ($p < 0.005$), zugleich wurde die A-Plasmakonzentration signifikant von 36 auf maximal 67 pg/ml erhöht ($p < 0.05$).

5. Das psychische Befinden wurde deutlich beeinflusst ($p < 0.02$): 11 der 16 Probanden reagierten euphorisch, die übrigen Probanden dysphorisch oder berichteten keine Veränderung.

Der Vergleich der Wirkungsprofile von FE mit Morphin und Nalbuphin ergab zum Teil deutliche Wirkungsunterschiede:

Der μ -Rezeptoragonist hoher Affinität und Selektivität, FE, zeigte eine wesentlich ausgeprägtere Wirkung auf PRL und eine deutlichere Wirkung auf die Catecholamine als der μ -Agonist geringerer Potenz, Morphin. Keine Unterschiede bestanden bezüglich der Wirkung auf Cortisol und psychisches Befinden.

Der μ -Agonist FE unterschied sich von Nalbuphin, einem Antagonisten/Agonisten mit selektiver k -agonistischer Wirkungskomponente, durch eine deutlich höhere Wirkung auf PRL. Nalbuphin hingegen stimuliert STH in einem wesentlich ausgeprägteren Ausmaß als FE. Keine Unterschiede bestanden bezüglich der Wirkung auf NA, A, Cortisol und psychisches Befinden.

Vorliegende Untersuchungen, die erste systematische Humanuntersuchung des μ -Rezeptoragonisten FE, die erste Humanuntersuchung des μ -Antagonisten/ k -Agonisten Nalbuphin und die vergleichende Untersuchung des "klassischen" Opiatagonisten Morphin zeigten:

1. Opiate modulieren PRL, STH, Cortisol, Catecholamine und psychisches Befinden. Dies bestätigt bisherige Humanbefunde, die Erhöhung von Catecholaminen durch Opiate wurde zum ersten Mal am Menschen nachgewiesen.
2. Opiate modulieren einzelne Parameter unterschiedlich. Darauf deuten die unterschiedliche dosisabhängige

Modulierung einzelner Parameter wie PRL und STH durch FE und deutlich unterschiedliche Wirkungsprofile der untersuchten Opiatagonisten hin. Der μ -Rezeptoragonist FE zeigte eine sehr ausgeprägte PRL-Stimulierung, der μ -Agonist geringerer Potenz, Morphin, eine geringere Wirkung auf PRL, eine deutlichere jedoch auf STH. Der μ -Antagonist/k-Agonist Nalbuphin war durch eine ausgeprägte STH-Stimulierung charakterisierbar. Die Unterschiede in der Modulierung von PRL und STH könnten interpretiert werden a) durch eine vorrangige Beteiligung μ -agonistischer Mechanismen an der Opiatmodulation von PRL, b) durch eine vorrangige Beteiligung k-agonistischer Mechanismen an der Opiatmodulation von STH. Bisher bestanden keine Hinweise für eine Beteiligung spezifischer Opiatrezeptoren an der Opiatmodulation von STH am Menschen. Die Wirkung der Opiate auf die Catecholamine kann nur bedingt, die Wirkung auf Cortisol und psychisches Befinden nicht weiter durch μ - und k-agonistische Mechanismen differenziert werden.

Vorliegende Untersuchungen könnten Grundlage für Untersuchungen an depressiven Patienten sein:

1. Der Nachweis spezifischer Wirkungen von FE auf neuro-endokrine und psychische Parameter ermöglicht eine Überprüfung der endorphinergen Aktivität auf der Basis mehrerer Indikatoren.
2. Die Überprüfung der Opiatmodulation bestimmter neuroendokriner Systeme erfordert - aufgrund einer differentiellen Modulierung einzelner Systeme - die Wahl selektiver Opiatagonisten.

6. LITERATUR

1. Ackenheil, M., Fröhler, M., Goldig, G., Rall, G., Welter, D.:
Catecholamin-Bestimmung in Blut und Liquor mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie und elektrochemischem Detektor.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. (II), 32, 893, (1982)
2. Aghajanian, G.K.:
Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine.
Nature 276, 186-188, (1978)
3. Aghajanian, G.K.:
The Neurobiology of Opiate Withdrawal: Receptors, Second Messengers, and Ion Channels.
Psychiat. Lett., III, 10, 57-60, (1985)
4. Ansseau, M., Doumont, A., Legros, J.J.:
Clonidine and apomorphine test in primary depression: Evidence for a catecholaminergic deficiency.
Neuroendocr. Lett., 5, 169, (1983)
5. Axelrod, J. and Reisine, T.D.:
Stress Hormones: Their Interaction and Regulation.
Science, 452-459, (1984)
6. Baldessarini, R.J.:
The basis for amine hypotheses in affective disorders: A critical evaluation.
Archs gen. Psychiat., 32, 1087-93 (1975)
7. Belenky, G.L. and Holaday, J.W.:
Repeated electroconvulsive shock (ECS) and morphine tolerance: demonstration of cross-sensitivity in the rat.
Life Sci., 29, 553-563, (1981)
8. Belluzzi, J.D. and Stein, L.:
Enkephalin may mediate euphoria and drive reward.
Nature, 266, 556-558, (1977)
9. Belluzzi, J.D., Grant, N., Garsky, V., Sarantakis, D., Wise, C.D., and Stein, L.:
Analgesia induced in vivo by central administration of enkephalin in rat.
Nature, 260, 630-632, (1976).

10. Besser, G.M. and Grossman, A.:
Opiates: Control of Prolactin and Its Relationship to
Gonadotropin Secretion in Man.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (99-109).
New York: Raven Press. (1984)
11. Blankstein, J., Reyes, F.J., Winter, J.S., Falman, C.:
Effects of naloxone on prolactin and cortisol in
normal women.
Proc. Soc. exp. Biol. Med., 64, 363-365, (1980)
12. Bläsigg, J., Reinhold, K. and Herz, A.:
Effect of 6-hydroxydopamine, 5,6-dihydroxy-tryptamine
and raphe lesions on the antinociceptive actions of
morphine in rats.
Psychopharmacologia, 31, 111-119, (1973)
13. Bolme, P., Fuxe, K., Agnati, L.F., Bradley, R.
and Smythies, J.:
Cardiovascular effects of morphine and opioid peptides
following intracisternal administration in chloralose-
anaesthetised rats.
Eur. J. Pharmac., 48, 319-324, (1978)
14. Boyer, P., Schaub, C., Guelfi, J.B., Pichot, P.:
Growth hormone responses to clonidine test in
depressive illness.
III. World Congress of Biological Psychiatry.
Stockholm (1981)
15. Bramnert, M. and Hökfelt, B.:
Partial Blockade by Naloxone of Clonidine-Induced
Increase in Plasma Growth Hormone in Hypertensive
Patients.
J. clin. Endocr. Metab., 58, 2, 374-377, (1984)
16. Briggs, F.N. and Munson, P.L.:
Studies on the mechanism of stimulation of ACTH
secretion with the aid of morphine as a blocking agent.
Endocrinology, 57, 205-219, (1955)
17. Brown, B., Dettmer, P.W., Dobson, P.R., Lynn, A.G.,
Metcalf, G., Morgan, B.A.:
Opiate analgesics: the effect of agonist-antagonist
character on prolactin secretion.
J. Pharm. Pharmac., 30, 644, (1978)
18. Brown, G.M., Friend, W.C. and Chambers, J.W.:
Neuropharmacology of Hypothalamic Pituitary Regulation.
In: Tolis, G., et al. (eds.), Clinical Neuroendocrinology:
A Pathophysiological Approach.
New York: Raven Press (1979)

19. Brownell, J., del Pozo, E. and Donatsch, P.:
Inhibition of vasopressin secretion by a met-enkephalin
(FK 33-824) in humans.
Acta endocr., 94, 304, (1980)
20. Bruni, J.F., Vugt van, D., Marshall, S., Meites, J.:
Effects of Naloxone, Morphine and Methionine Enkephalin
on Serum Prolactin, Luteinizing Hormone, Follicle
Stimulating Hormone, Thyroid Stimulating Hormone and
Growth Hormone
Life Sci., 21, 461-466, (1977)
21. Buckingham, J.C. and Cooper, T.A.:
Influence of Opioid Substances on Hypothalamo-
Pituitary-Adrenocortical Activity in the Rat.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function
(81-87), New York: Raven Press (1984)
22. Byck, R.:
Peptide transmitters: A unifying hypothesis for
euphoria, respiration, sleep and the action of lithium.
Lancet, 2, 72, (1976)
23. Casanueva, F., Betti, R., Frigerio, C., Cocchi, D.,
Mantegazza, P. and Müller, E.E.:
Growth hormone-releasing effect of an enkephalin
analog in the dog: evidence for cholinergic mediation.
Endocrinology, 6, 1239, (1980)
24. Casanueva, F., Betti, R., Cocchi, D., Chieli, T.,
Mantegazza, P. and Müller, E.E.:
Proof for Histaminergic but not for Adrenergic
Involvement in the Growth Hormone-Releasing Effect of
an Enkephalin Analog in the Dog.
Endocrinology, 108, 1, 157-163, (1981)
25. Catlin, D.V., Poland, R.E., Gorelick, D.A.,
Gerner, R.H., Hui, K.K., Rubin, R.T. and Li, C.H.:
Intravenous infusion of beta-endorphin increases
serum prolactin, but not growth hormone or cortisol in
depressed subjects and withdrawing methadone addicts.
J. clin. Endocr. Metab., 50, 1021-1025, (1980)
26. Charney, D.S., Heninger, G.R., Sternberg, D.E.,
Hafstad, K.M., Ginnings, S., Landis, D.H.:
Adrenergic receptor sensitivity in depression:
effects of clonidine in depressed patients and healthy
subjects.
Archs gen. Psychiat., 39, 290-294, (1982)

27. Checkley, S.A., Slade, A.P., Shen, E.:
Growth hormone and other responses to clonidine in
patients with endogenous depression.
Br. J. Psychiat., 138, 51-55, (1981)
28. Clissionnis, N.:
Effect of adrenergic drugs on morphine-induced
hyperglycemia.
Life Sci., 25, 391, (1979)
29. Cohen, M.R. and Pickar, D.:
Pharmacological Challenges to the Endogenous Opioid
System in Affective Illness.
Clin. Psychopharmacol., 1, 4, 223-231, (1981)
30. Cohen, M.R.:
Prolactin Studies in Normals: Implications for Clinical
Research.
Psychiat. Res., 8, 299-310, (1983)
31. Collu, R., Tache, Y. and Charpenet, G.:
Role of biogenic amines in opioid peptide-induced
secretion of pituitary hormones.
Pharm. Res. Commun., 12, 403, (1980)
32. Colpaert, F.C. and Niemegeers, C.J.E.:
On the narcotic cuing action of fentanyl and other
narcotic analgesic drugs.
Arch. Int. Pharmacodyn., 217, 170, (1975)
33. Conway, E.L., Brown, M.J. and Dollery, C.T.:
Studies on the pharmacology of central opioid-induced
increases in plasma catecholamines in conscious rats.
Neuropharmacology, 23, 11, 1291-1296, (1984)
34. Costa, E.:
Interactions between Enkephalins and other putative
Transmitters.
In: Müller, E.E. and Genazzani, A.R. (eds.),
Basic and Clinical Aspects (77-87)
New York: Raven Press (1984)
35. Cusan, L., Dupont, A., Kledzik, G.S., Labrie, F.:
Potent prolactin and growth hormone releasing
activity of more analogues of Met-enkephalin.
Nature, 268, 544-549. (1977)
36. Cushman, P.:
Neuro-endocrine effects of opioids.
Advances in Alcohol & Substance Abuse, 1 (1)
The Haworth Press, 77-99, (1981)

37. Daughaday, W.H.:
The Adenohypophysis.
In: William, R.H. (ed.), Textbook of Endocrinology,
6th Edition (Chapt. 3, 73-116), Philadelphia, London,
Toronto: W.B.Sounds Company, (1981)
38. Davis, G.C., Buchsbaum, M.S., Bunney, W.E., Jr.:
Analgesia to painful stimuli in affective illness.
Am. J. Psychiat., 136, 1148-51, (1979)
39. Davis, G.C.:
Opiates, Opioid Peptides and Psychiatry.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 362,
67-75, (1981)
40. Degli-Uberti, E.C., Trasforini, G., Salvadori, S.,
Tomatis, R., Margutti, A., Bianconi, M., Rotola, C.
and Pansini, R.:
Prolactin releasing activity of demorphin, a new
synthetic potent opiate-like peptide in normal human
subjects.
J. clin. Endocr. Metab., 56, 1032-1034, (1983)
41. Del Pozo, E., von Graffenried, B., Brownell, J.,
Derrer, F. and Marbach, P.:
Endocrine Effect of a Methionine-Enkephalin Derivative
(FK 33-824) in Man.
Hormone Res., 13, 90-97, (1980)
42. Delitala, G., Grossman, A., Besser, M.:
Differential Effects of Opiate Peptides and Alkaloids
on Anterior Pituitary Hormone Secretion.
Neuroendocrinology, 37, 275-279, (1983)
43. Delitala, G., Mannelli, M., Giusti, M., Maggi, M.,
DeFeo, M.L., Giordano, G., Giusti, G. and Serio, M.:
Relation of Opiates to Hormonal Secretion in Man.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (65-79)
New York: Raven Press (1984)
44. Demura, R., Suda, T., Wakabayashi, I., Yoshimura, M.,
Jibiki, K., Odagiri, E., Demura, H., Shizume, K.:
Plasma Pituitary Hormone Responses to the Synthetic
Enkephalin Analog (FK 33-824) in Normal Subjects and
Patients with Pituitary Diseases.
J. clin. Endocr. Metab., 52, 2, 263-265, (1981)
45. Drouva, S.V., Epelbaum, J., Tapia-Arancibia, L.,
Laplanche, E. and Kordon, C.:
Met-enkephalin inhibition of K^+ -induced LHRH and
SRIF release from rat mediobasal hypothalamic slices.
Eur. J. Pharmacol., 61, 411, (1980)

46. Dubocovich, M.L. and Langer, S.Z.:
Pharmacological differentiation of presynaptic inhibitory alpha-adrenoceptors and opiate receptors in the cat nictitating membrane.
Br. J. Pharmacol., 70, 3, 383-93, (1980)
47. Dupont, A., Cusan, L., Garon, M., Labrie, F. and Li, C.H.:
B-Endorphin: stimulation of growth hormone release in vivo.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 74, 358-359, (1977)
48. Ellingboe, J., Mendelson, J.H. and Kuehnle, J.C.:
Effects of heroin and naltrexone on plasma prolactin levels in man.
Pharmac. Biochem. Behav., 12, 163-165, (1980)
49. Emrich, H.M.:
A Possible Role of Opioid Actions in Endogenous Depression.
Advances in the Biosciences, 40,
Oxford and New York: Pergamon Press, 233-237, (1982)
50. Eriksson, E., Eden, S., Modigh, K.:
Importance of Norepinephrine alpha-2-Receptor Activation for Morphine-Induced Rat Growth Hormone Secretion.
Neuroendocrinology, 33, 91-96, (1981)
51. Extein, I., Pottash, A.L.C., Gold, M.S., Sweeney, D.R., Martin, D.M., Goodwin, F.K.:
Deficient Prolactin Response to Morphine in Depressed Patients.
Am. J. Psychiat., 137, 7, 845-846, (1980)
52. Extein, I., Pickar, D., Gold, M.S., Gold, P.W., Pottash, A.L.C., Sweeney, D.R., Ross, R.J., Rebar, R., Martin, D.M. and Goodwin, F.K.:
Methadone and Morphine in Depression.
Psychopharmacol. Bull., 17, 29-33, (1981)
53. Farsang, C., Ramirez-Gonzalez, M.D., Mucci, L. and Kunos, G.:
Possible Role of an Endogenous Opiate in the Cardiovascular Effects of Central Alpha Adrenoceptor Stimulation in Spontaneously Hypertensive Rats.
J. Pharmacol. exp. Ther., 214, 203-208, (1980)
54. Fekete, M.I.K. and Kanyicska, B.:
Glucocorticoid induced changes in opiate and adrenergic neural mechanisms.
In: Vizi, E.S. and Magyar, K. (eds.),
Regulation of transmitter function, Proc. 5th Meeting Eur. Soc. Neurochem. (321-322), (1985)

55. Feldberg, W. and Shaligram, S.V.:
The hyperglycemic effect of morphine.
Brit. J. Pharmacol., 46, 606-618, (1972)
56. Ferland, L., Fuxe, K., Eneroth, P., Gustafsson, J.-A.
and Skett, P.:
Effects of methionine-enkephalin on prolactin release
and catecholamine levels and turnover in the median
eminence.
Eur. J. Pharmacol., 43, 89-90, (1977)
57. Florey, E.:
Chemical communication between neurones: the signifi-
cance of temporal patterning.
Neurochem. Int., 3, 17-20, (1981)
58. Foley, K.M., Kourides, J.A., Inturrisi, Ch., Kaiko, R.F.,
Zaroulis, C.G., Posner, J.B., Houde, R.W. and Li, C.H.:
Endorphin: Analgesic and hormonal effects in humans.
Proc. natn. Acad. Sci. USA, 76, 10, 5377-5381, (1979)
59. Fuxe, K., Andersson, K., Hökfelt, T., Mutt, V.,
Ferland, L., Agnati, L.F., Ganten, D., Said, S.,
Eneroth, P. and Gustafsson, J.-A.:
Localization and possible function of peptidergic neurons
and their interactions with central catecholamine
neurons and the central actions of gut hormones.
Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. exp. Biol., 38,
2333-2340, (1978)
60. Gaddis, R.R. and Dixon, W.R.:
Presynaptic opiate receptor-mediated inhibition of
endogenous norepinephrine and dopamine- β -hydroxylase
release in the cat spleen independent of the
presynaptic alpha adrenoceptors.
J. Pharmac. exp. Ther., 223, 77-83, (1982)
61. Gaillard, R.C., Grossman, A., Smith, R., Rees, L.H.
and Besser, G.M.:
The effects of a met-enkephalin analogue on ACTH,
 β -LPH, β -endorphin and met-enkephalin in patients
with adrenocortical disease.
Clin. Endocr., 14, 471-478, (1981)
62. Gardocki, J.F. and Yelnosky, J.:
A Study of Some of the Pharmacologic Actions of
Fentanyl Citrate.
Toxicol. appl. Pharmacol., 6, 1, 48-62, (1964)
63. George, J.M., Reier, C.E., Janese, R.R. and
Rower, J.M.:
Morphine anesthesia blocks cortisol and growth
hormone response to surgical stress in humans.
J. clin. Endocr. Metab., 38, 736, (1974)

64. Gillin, J.C., Hong, J.S., Yang, H.-Y.T. and Costa, E.:
(Met 5)-enkephalin content in brain regions of rats
treated with lithium.
Proc. natn. Acad. Sci. (Wash), 75, 2991-2993, (1978)
65. Glick, S.M.:
Regulation of growth hormone secretion.
In: Ganong, W.F., Martini, L. (eds.),
Frontiers in Neuroendocrinology (141-182)
New York: Oxford University Press (1969)
66. Glick, S.M.:
Hypothalamic threshold for human growth hormone release.
J. clin. Endocr. Metab., 30, 619-623, (1970)
67. Gold, M.S., Redmond, D.E. Jr., Kleber, H.D.:
Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms.
Lancet, 16, 599-602, (1978)
68. Gold, M.S., Pottash, A.L.C., Sweeney, D.R., Kleber, H.D.,
Redmond, D.E.:
Rapid Opiate Detoxification: Clinical Evidence of
Antidepressant and Antipanic Effects of Opiates.
Am. J. Psychiat., 136, 982-983, (1979)
69. Gomes, G., Svensson, T.H. and Trolin, G.:
Evidence for involvement of central noradrenergic
neurons in the cardiovascular depression induced by
morphine in the rat.
J. neural Transm., 39, 33-46, (1976)
70. Goodman, G.A., Goodman, L.S., Gilman, A.:
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
6th Edition. New York: Macmillan Publishing Co., (1980)
71. Goodman, R.R. and Pasternak, G.W.:
Multiple Opiate Receptors.
In: Kuhar, M. and Pasternak, G. (eds.),
Analgesics: Neurochemical, Behavioral and Clinical
Perspectives (69-96), New York: Raven Press, (1984)
72. Gosselin, R.E., Blankstein, J., Dent, W.D., Hobson, W.C.,
Fuller, G.B., Reyes, F.S., Winter, J.S.D. and Faïman, C.:
Effects of Naloxone and an Enkephalin Analog on Serum
Prolactin, Cortisol, and Gonadotropins in the Chimpanzee.
Endocrinology, 112, 6, 2168-2173, (1983)
73. Grandison, L. and Guidotti, A.:
Regulation of prolactin release by endogenous opiates.
Nature, 270, 357-359, (1977)

74. Grossman, A., Stubbs, W.A., Gaillard, R.C., Delitala, G., Rees, L.H. and Besser, G.M.:
Studies of the Opiate control of Prolactin, GH and TSH.
Clin. Endocr., 14, 381-386, (1981)
75. Grossman, A. and Besser, G.M.:
Opiates control ACTH through a noradrenergic mechanism.
Clin. Endocr., 17, 287-290, (1982)
76. Grossman, A., Gaillard, R.C., McCartney, P., Rees, L.H. and Besser, G.M.:
Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm.
Clin. Endocr., 17, 279-286, (1982)
77. Grossman, A. and Rees, L.H.:
The Neuroendocrinology of Opioid Peptides.
Brit. Med. Bull., 39, 1, 83-88, (1983)
78. Gudelsky, G.A. and Porter, J.C.:
Morphine- and opioid peptide-induced inhibition of the release of dopamine from tuberoinfundibular neurons.
Life Sci., 25, 1697, (1979)
79. Guidotti, A., Saiani, L., Wise, B.D., Costa, E.:
Cotransmitters: Pharmacological Implications.
J. neural Transm., Suppl. 18, 213-225, (1983)
80. Guillemin, R., Vargo, T., Rossier, J.:
 β -endorphin and adrenocorticotrophin are secreted concomitantly by the pituitary gland.
Science, 197, 1367-1369, (1977)
81. Hady, S.:
Clinical Evaluation of the Most Frequently Used Analgetics: Morphine, Pethidine, Pentazocine, Fentanyl and Noramidopyrine (Pyralgine).
Anaesth. Resusc. Intensive Ther., 2, 1, 33-40, (1974)
82. Herz, A.:
Multiple Endorphins as Natural Ligands of Multiple Opioid Receptors.
In: Müller, E.E. and Genazzani, A.R. (eds.),
Central and Peripheral Endorphins: Basic and Clinical Aspects (43-52), New York: Raven Press (1984)
83. Herz, A.:
Multiple Opioid Receptors.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (11-19), New York: Raven Press (1984)

84. Hill, H.E., Haertzen, Ch.A., Wolbach, J.G.,
Miner, E.J.:
The Addiction Research Center Inventory: Standardization
of Scales which Evaluate Subjective Effects of Morphine,
Amphetamine, Pentobarbital, Alcohol, LSD-25, Pyrahexyl
and Chlorpromazine
Psychopharmacologia, 4, 167-183, (1963)
85. Hiller, J.M.:
The Opiate Receptor and Its Endogenous Ligands.
An Overview. In: Shah, N.S. and Donald, A.G. (eds.),
Endorphins and Opiate Antagonists in Psychiatric
Research (15-41),
New York and London: Plenum Medical Book Company (1982)
86. Ho, K.K., Wen, H.L., Fung, K.P., Ng, Y.H., An, K.K.
Ma, L.:
Comparison of plasma hormonal levels between heroin-
addicted and normal subjects.
Acta Chimica, 75, 415, (1977)
87. Holaday, J.W., Gilbeau, P.M., Smith, C.G.,
Pennington, L.L.:
Multiple Opioid Receptors in the Regulation of Neuro-
endocrine Responses in the Conscious Rat and Monkey.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (21-32),
New York: Raven Press (1984)
88. Hollander, C.S., Hirooka, Y., Prasad, J., Richardson, S.,
Ferinaud, P. and Thaw, C.:
Human beta endorphin modulates hormonal release from
mediobasal hypothalamus of male rats.
Nature, 274, 281, (1978)
89. Hong, J.S., Gillin, J.C., Yang, H.-Y.T. and Costa, E.:
Repeated electroconvulsive shocks and the brain
content of endorphins.
Brain Res., 177, 273-278, (1979)
90. Hutchinson, M., Kosterlitz, H.W., Leslie, F.M.
and Waterfield, A.A.:
Assessment in the guinea pig ileum and mouse vas
deferens of benzomorphans which have strong anti-
nociceptive activity but do not substitute for morphine
in the dependent monkey.
Br. J. Pharmac., 55, 541-546, (1975)
91. Höhe, M., Duka, Th., Doenicke, A. and Matussek, N.:
Dose-dependent influence of Fentanyl on Prolactin,
Growth Hormone, and Mood.
Neuropeptides, 5, 269-272, (1984)

92. Höhe, M., Matussek, N., Duka, Th.:
Neuroendocrine and behavioral responses to an opiate agonist in depressive patients.
WPA Regional Symposium (Athens 1985)
93. Höhe, M., Valido, G., Matussek, N.:
Growth hormone response to clonidine in endogenous depressive patients: Evidence for a trait marker in depression.
In: Proceedings of the IVth World Congress of Biological Psychiatry, Philadelphia, (1986)
94. Isbell, H.:
Methods and results of studying experimental human addiction to the newer synthetic analgesics.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 51, 108-122, (1948)
95. Jacobson, A.E., Klee, W.A., Dunn, W.J.:
A quantitative relationship between antinociceptive activity, opiate receptor affinity and lipophilicity.
Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica, 12, 1, 49-52, (1977)
96. Jasinski, D.R.:
Assessment of the Abuse Potentiality of Morphinelike Drugs (Methods Used in Man).
In: Martin, W.R. (ed.),
Drug Addiction I., München: Springer Verlag (1977)
97. Jasinski, D.R. and Mansky, P.A.:
Evaluation of Nalbuphine for abuse potential.
Clin. Pharmacol. Ther., 78-90, (1971)
98. Jones, C.A. and Marchbanks, R.M.:
Effects of (D-alanine², methionine⁵) enkephalinamide on the release of acetylcholine and noradrenaline from brain slices and isolated nerve terminals.
Biochem. Pharmac., 31, 455-458, (1982)
99. Judd, L.L., Risch, S.C., Parker, D.C., Janowsky, D.S., Segal, D.S. and Huey, L.Y.:
Endogenous Opioid Mechanism in Neuroendocrine Regulation in Normal and Psychopathological States.
Psychopharmacol. Bull. 18, 3, 204-207, (1982)
100. Kanyicska, B., Fekete, M.I.K., Simonyi, A., Szentendrei, T. and Stark, E.:
Altered Effectiveness of Morphine and Clonidine on Prolactin and Growth Hormone Secretion by Long-term Adrenocorticotropin or Hydrocortisone Treatment.
In: Usdin, E.A. (ed.), Stress: The Role of Catecholamines and Other Transmitters (345-351),
New York: Gordon & Breach, Science Publ. In. (1984)

101. Karoum, F., Commissiong, J. and Wyatt, R.J.:
Effects of morphine on norepinephrine turnover in
various functional regions of rat spinal cord.
Biochem. Pharmac., 31, 3141-3143, (1982)
102. Katakami, H., Kato, Y., Matsushita, N., Hiroto, S.,
Shimatsu, A., Imura, H.:
Involvement of Alpha-Adrenergic Mechanisms in Growth
Hormone Release Induced by Opioid Peptides in
Conscious Rats.
Neuroendocrinology, 33, 129-135, (1981)
103. Khatchaturian, H. and Watson, S.J.:
Some Perspectives on Monoamine-Opioid Peptide Inter-
actions in Rat Central Nervous System.
Brain Res. Bull., 9, 441-462, (1982)
104. Koenig, J., Mayfield, M.A., Coppings, R.J.,
McCann, S.M. and Krulich, L.:
Role of central nervous system neurotransmitters in
mediating the effects of morphine on growth hormone-
and prolactin-secretion in the rat.
Brain Res., 197, 453-468, (1980)
105. Koenig, J.I. and Krulich, L.:
Differential Role of Multiple Opioid Receptors in the
Regulation of Secretion of Prolactin and Growth Hormone
in Rats.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (89-98),
New York: Raven Press (1984)
106. Koenig, J.I., Mayfield, M.A., McCann, S.M., Krulich, L.:
Differential Role of the Opioid μ and δ Receptors
in the Activation of Prolactin (PRL) and Growth Hormone
(GH) Secretion by Morphine in the Male Rat.
Life Sci., 34, 1829-1837, (1984)
107. Koob, G.F. and Bloom, F.E.:
Behavioral Effects of Opioid Peptides.
Brit. Med. Bull., 39, 1, 89-94, (1983)
108. Kosterlitz, H.W., Paterson, S.J., and Robson, L.E.:
Binding characteristics of the k -subtype of the
opiate receptor.
Physiol. Soc., 67P, (1980)
109. Krieger, D.T.:
Brain Peptides: What, Where, and Why?
Science, 222, 4627, 975-984, (1983)

110. Krulich, L., Koenig, J.I., Conway, S., McCann, S.M., Mayfield, M.A.:
Opioid K Receptors and the Secretion of Prolactin (PRL) and Growth Hormone (GH) in the Rat.
Neuroendocrinology, 42, 75-81, (1986)
111. Kuraishi, Y., Harada, Y., Satch, M. and Takagi, H.:
Antagonism by phenoxybenzamine of the analgesic effect of morphine injected into the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat.
Neuropharmacology, 18, 107-110, (1979)
112. Laakmann, G.:
Beeinflussung der Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten.
Nervenarzt, 51, 725-732, (1980)
113. Laakmann, G., Zygan, K., Schoen, H.-W., Weiss, A., Wittmann, M., Meissner, R., Blaschke, D.:
Effect of receptor blockers (Methysergide, Propranolol, Phentolamine, Yohimbine and Prazosin) on Desimipramine-induced pituitary hormone stimulation in humans - I. Growth hormone.
Psychoneuroendocrinology (in press), (1986)
114. Labrie, F., Cusan, L., Dupont, A., Ferland, L. and Lemay, A.:
Opioids and Anterior Pituitary Hormone Secretion. In: Van Ree and Terenius (eds.),
Characteristics and Function of Opioids (333-343), Elsevier/North Holland: Biomedical Press (1978)
115. Langer, S.Z.:
Presynaptic Regulation of the Release of Catecholamines.
Pharmacol. Rev., 32, 4, 337-362, (1981)
116. Lien, E.L., Fenichel, R.L., Garsky, V., Sarantakis, D. and Grant, N.H.:
Enkephalin-Stimulated Prolactin-Release.
Life Sci., 19, 837-840, (1976)
117. Lien, E.L., Morrison, A., Dvornch, W.:
The Effects of Partial Opiate Agonists on Plasma Prolactin and Growth Hormone Levels in the Rat.
Life Sci., 25, 1709-1716, (1979)
118. Linkowski, P., Brauman, H., Mendlewicz, J.:
Prolactin Secretion in Women with Unipolar and Bipolar Depression.
Psychiat. Res. 3, 265-271, (1980)

119. Liu, S.-J. and Wang, R.I.H.:
Increased sensitivity of the central nervous system to morphine analgesia by Amitriptyline in naive and morphine-tolerant rats.
Biochem. Pharmacol., 30, 2103-2109, (1981)
120. Lobbezoo, M.W. and Soudijn, W.:
Opiate Receptor Interaction of Compounds Derived from or Structurally Related to Fentanyl.
J. Med. Chem., 24, 777-782, (1981)
121. Lohse, M. and Wuttke, W.:
Release and synthesis rates of catecholamines in hypothalamic, limbic and midbrain structures following intraventricular injection of β -endorphin in male rats.
Brain Res., 229, 389-402, (1981)
122. Loon van, G.R., Appel, N.M., Ho, D.:
Regulation of Catecholamine Secretion by Endogenous Opioid Peptides.
Physiopathology of Endocrine Diseases and Mechanisms of Hormone Action. New York: Alan R. Liss, 293-318, (1981)
123. Lord, J.A.H., Waterfield, A.A., Hughes, J. and Kosterlitz, H.W.:
Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors.
Nature, 267, 495-499, (1977)
124. Mains, R.E. and Eipper, B.P.:
Coordinate synthesis of corticotrophins and endorphins by mouse pituitary tumor cells.
J. Biol. Chem., 253, 651., (1978)
125. Maj, J., Przegalinski, E., Mogilnicka, E.:
Hypotheses Concerning the Mechanism of Action of Antidepressant Drugs.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol., 100, 1-74, (1984)
126. Martin, W.R., Eades, C.G., Thompson, J.A., Huppler, R.E. and Gilbert, P.E.:
The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog.
J. Pharm. exp. Ther., 197, 3, (1976)
127. Matussek, N.:
Neurobiologie und Depression.
Medsche Wschr., 20, 109, (1966)

128. Matussek, N.:
Stoffwechselpathologie der Zykllothymie und Schizophrenie.
In: Kisker, K.P., Meyer, J.E., Müller, C.,
Strömberg, E. (eds.), *Psychiatrie der Gegenwart*,
Bd.1/2, (65-113),
Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag (1980)
129. Matussek, N.:
Neurobiologische Aspekte der Depression.
Therapeutische Umschau, 756-762, (1983)
130. Matussek, N., Ackenheil, M., Herz, M.:
The dependence of the clonidine growth hormone test
on alcohol drinking habits and the menstrual cycle.
Psychoneuroendocrinology, 9, 173-177, (1984)
131. Matussek, N., Ackenheil, M., Hippius, H., Müller, F.,
Schröder, H.T., Schultes H. and Wasilewski, B.:
Effect of clonidine on growth hormone release in
psychiatric patients and controls.
Psychiat. Res., 2, 25-36, (1980)
132. McDonald, R.K., Evans, F.T., Weise, V.K. and
Patrick, R.W.:
Effect of morphine and nalorphine on plasma
hydrocortisone levels in man.
J. Pharmacol. exp. Ther., 125, 241, (1959)
133. Meites, J., Bruni, J.F., Vugt van, D.A.:
Effects of Endogenous Opiate Peptides on Release of
Anterior Pituitary Hormones.
In: Collu et al. (eds.), *Central Nervous System Effects
of Hypothalamic Hormones and Other Peptides* (261-271),
New York: Raven Press (1979)
134. Meites, J.:
Effects of Opiates on Neuroendocrine Functions in
Animals: Overview.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (53-63),
New York: Raven Press (1984)
135. Meltzer, H.Y., Miller, R.J., Fessler, R.G.,
Simonovic, M. and Fang, V.S.:
Effects of Enkephalin Analogues on Prolactin Release
in the Rat.
Life Sci., 22, 1931-1938, (1978)
136. Millard, W.J. and Martin, J.B.:
Opioid Modulation of Human Growth Hormone Secretion.
In: Delitala, G., Motta, M., Serio, M. (eds.),
Opioid Modulation of Endocrine Function (111-123),
New York: Raven Press (1984)

137. Molinatti, G.M., Massari, F., Sturmia, E., Pannisi, F., Scassellati, G.A. and Vancheri, L.:
Radioimmunoassay of human growth hormone.
J. Nucl. Biol. Med., 13, 26, (1969)
138. Morley, J.E., Baranetsky, N.G., Wingert, T.D., Carlson, H.E., Hershman, J.M., Melmed, S., Levin, S.R., Jamison, K.R., Weitzman, R., Chang, R.J. and Varner, A.A.:
Effects of Naloxone-Induced Opiate Receptor Blockade.
J. clin. Endocr. Metab., 50, 2, 251-257, (1980)
139. Morley, J.E.:
The Endocrinology of the Opiates and Opioid Peptides.
Metabolism, 30, 2, 195-209, (1981)
140. Morley, J.E.:
Neuroendocrine Effects of Endogenous Opioid Peptides in Human Subjects: A Review.
Psychoneuroendocrinology, 8, 4, 361-379, (1983)
141. Möller, H.J., Kissling, W., Bottermann, P.:
Serial Application of Clonidine Tests during Antidepressive Treatment with Chlorimipramine.
Pharmacopsychiat. 17, 184-187, (1984)
142. Müller, E.E., Petraglia, F., Brambilla, F., Locatelli, V. and Cocchi, D.:
Involvement of Opioid Peptides in the Secretion of Anterior Pituitary Hormones.
In: Müller, E.E. and Genazzani, A.R. (eds.),
Central and Peripheral Endorphins: Basic and Clinical Aspects (161-173), New York: Raven Press (1984)
143. Nemeroff, Ch.B. and Prange, A.J.:
Peptides and Psychoneuroendocrinology. A Perspective.
Archs gen. Psychiat., 35, 999-1010, (1978)
144. Olson, G.A., Olson, R.D., Kastin, A.J. and Coy, D.H.:
Endogenous Opiates.
Peptides, 2, 349-369, (1980)
145. Osborne, N.N.:
Communication between neurones: Current concepts.
Neurochem. Int., 3, 1, 3-16, (1981)
146. Overton, D.A.:
State dependent or "dissociated" learning produced with pentobarbital.
J. Comp. Physiol. Psychol., 57, 3, (1964)

147. Oyama, T., Yamaya, R., Jin, T., Kudo, T.:
Effect of exogenous endorphin on anterior pituitary hormone secretion in man.
Acta endocr., 99, 9-13, (1982)
148. Paalzow, L.:
Analgesia produced by clonidine in mice and rats.
J. Pharm. Pharmacol., 26, 361, (1974)
149. Paterson, S.J., Robson, L.E., Kosterlitz, H.W.:
Classification of Opioid Receptors.
Med. Bull., 39, 1, 31-36, (1983)
150. Penalva, A., Villanueva, L., Casanueva, F., Cavagnini, F., Gomez-Pan, A. and Müller, E.E.:
Cholinergic and Histaminergic Involvement in the Growth Hormone Releasing Effect of an Enkephalin Analog FK 33-824 in Man.
Psychopharmacology, 80, 120-124, (1983)
151. Pfeiffer, A., Feuerstein, G., Faden, A. and Kopin, I.J.:
Evidence for an involvement of mu- but not delta- or kappa-opiate receptors in sympathetically and parasympathetically mediated cardiovascular responses to opiates upon anterior hypothalamic injection.
Life Sci., 31, 1279-1282, (1982)
152. Pickar, D., Extein, I., Gold, P.W., Summers, R., Naber, D. and Goodwin, F.K.:
Endorphins and Affective Illness.
In: Shah, N.S. and Donald, A.G. (eds.),
Endorphins and Opiate Antagonists in Psychiatric Research (375-398),
New York and London: Plenum Medical Book Company (1982)
153. Pickel, V.:
Central noradrenergic neurons: identification, distribution and synaptic interactions with axons containing morphine-like peptides.
J. clin. Psychiat., 43, 13-16, (1982)
154. Pollerberg, G.E., Costa, T., Shearman, G.T., Herz, A. and Reid, L.D.:
Opioid antinociception and positive reinforcement are mediated by different types of opioid receptors.
Life Sci., 33, 1549-1559, (1983)
155. Quabbe, H.J., Ramek, W., Luyekx, A.S.:
Growth Hormone, Glucagon and Insulin Response to Depression of Plasma Free Fatty Acids and the Effect of Glucose Infusion.
J. clin. Endocr. Metab., 44, 2, (1977)

156. R'acz, K., Varga, I., Gray, E., Kiss, R., Viola, S., Lada, G., DI Geeria, K., Medzihradsky, K., Lichtwald, K. and Vecsei, P.:
Met-enkephalin inhibits mineralocorticoid production in isolated human aldosteronoma cells.
J. cell. Endocr. Metab., 54, 656-660, (1982)
157. Reid, R.L., Hoff, J.D., Yen, S.S.C., Li, C.H.:
Effects of Exogenous Beta-Endorphin on Pituitary Secretion and Its Disappearance Rate in Normal Human Subjects.
J. clin. Endocr. Metab., 52, 6, 1170-1184, (1981)
158. Rivier, C., Vale, W., Ling, N., Brown, M. and Guillemin, R.:
Stimulation in vivo of the Secretion of Prolactin and Growth Hormone by B-Endorphin.
Endocrinology, 100, 238-241, (1977)
159. Robertson, A.G., Jackman, H., Meltzer, H.:
Prolactin Response to Morphine in Depression.
Psychiat. Res., 11, 353-364, (1984)
160. Rolandi, E., Magnani, G., Sannia, A., Barreca, T.:
Hormonal Changes Induced by a Partial Opiate Antagonist, Nalorphine. Evaluation of PRL, GH, TSH, LH, FSH and Cortisol Secretion.
Eur. J. clin. Pharmacol., 21, 23-25, (1981)
161. Ronai, A.Z. and Szekely, J.:
The mode of action of opioids.
In: Szekely, J., Ronai, A.Z. (eds.),
Opioid Peptides, Vol. II, 2-32,
Boca Raton, Florida: CRC Press, Inc. (1982)
162. Roquebert, I. and Demichel, P.:
Calcium antagonism of the inhibitory effects of Fentanyl on the concentration of the nictitating membrane in cats.
Eur. J. Pharmacol., 70, 87-90, (1981)
163. Rorie, D.K., Muldoon, S.M., Tyce, G.M.:
Effects of Fentanyl on adrenergic function in canine coronary arteries.
Anesth. Analg. (Cleve), 60, 1, 21-27, (1981)
164. Rotszteijn, W.H., Drouva, S.V. and Patton, E.:
Met-enkephalin inhibits in-vitro dopamine-induced LHRH release from mediobasal hypothalamus of male rats.
Nature, 274, 281-282, (1978)
165. Sabol, S.L.:
Regulation of endorphin production by glucocorticoids in cultured pituitary cells.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 82, 560-567, (1978)

166. Sabol, S.L. and Nirenberg, M.:
Regulation of Adenylate Cyclase of Neuroblastoma x
Glioma Hybrid Cells by alpha-Adrenergic Receptors.
J. Biol. Chem., 254, 6, 1913-1920, (1979)
167. Sachar, E.J., Gruen, P.H., Karasu, T.B., Altman, N.
and Frantz, A.G.:
Thioridazine stimulates prolactin secretion in man.
Archs gen. Psychiat., 32, 885-886, (1975)
168. Saiani, L. and Guidotti, A.:
Opiate receptor-mediated inhibition of catecholamine
release in primary cultures of bovine adrenal
chromaffin cells.
J. Neurochem., 39, 1669-1676, (1982)
169. Sawa, Y., Odo, S., Nakasawa, T.:
Growth hormone secretion by tricyclic and nontricyclic
antidepressants in healthy volunteers and depressives.
In: Langer, S.Z., Takahashi, R., Segawa, T., Briley, M.
(eds.), *New vistas in depression*.
New York: Raven Press (1982)
170. Schildkraut, J.J.:
The catecholamine hypothesis of affective disorders:
A review of supporting evidence.
Am. J. Psychiat., 122, 509-522, (1965)
171. Schildkraut, J.J.:
Current status of the catecholamine hypothesis of
affective disorders.
In: Lipton, M.E., DiMascio, A. and Killam, K.E. (eds.),
Psychopharmacology: A generation of progress (1223-1234).
New York: Raven Press (1978)
172. Schoffeleer, A.N.M. and Mulder, A.H.:
Presynaptic opiate receptor- and α_2 -adrenoceptor-
mediated inhibition of noradrenaline release in the
rat brain: role of hyperpolarization?
Eur. J. Pharmacol., 105, 129-135, (1984)
173. Schmidt, W.K.:
The Pharmacology of Nalbuphine: Profile of an Agonist/
Antagonist Analgesic.
Du Pont Pharmaceuticals. Wilmington, Delaware: (1986)
174. Schultzberg, M. and Hökfelt, T.:
Coexistence of classical transmitters and peptides in
the central and peripheral nervous system.
Brit. Med. Bull., 38, 3, 309-313, (1982)

175. Schulz, S.C., Wagner, R., van Kammen, D.P., Rogol, A.D., Davis, G.C., Wyatt, R.J., Pickar, D., Bunney, W.E., Li, C.H.:
Prolactin response to beta-Endorphin in Man.
Life Sci., 27, 1735-1741, (1980)
176. Shaar, C.J., Frederickson, R.C.A., Dininger, N.V., Jackson, L.:
Enkephalin Analogues and Naloxone Modulate the Release of Growth Hormone and Prolactin - Evidence for Regulation by an Endogenous Opioid Peptide in Brain.
Life Sci., 21, 853-860, (1977)
177. Siever, L.J., Risch, S.C., Murphy, D.L.:
Central cholinergic-adrenergic imbalance in the regulation of affective state.
Psychiat. Res., 5, 108-109, (1981)
178. Siever, L.J., Uhde, T.W., Silberman, E.K., Jimerson, D.C., Aloï, J.A., Post, R.M. and Murphey, D.L.:
The growth hormone response to clonidine as a probe of noradrenergic receptor responsiveness in affective disorder patients and controls.
Psychiat. Res., 6, 171-183, (1982)
179. Simantov, R., Baram, D., Levy, R., Nadler, H.:
Enkephalin and alpha-adrenergic receptors: evidence for both common and differentiable regulatory pathways and down-regulation of the enkephalin receptors.
Life Sci., 31, 12-13, 1323-6, (1982)
180. Snyder, S.H.:
The Opiate Receptor and Morphine-Like Peptides in the Brain.
Am. J. Psychiat., 136, 6, 645-652, (1978)
181. Snyder, S.H.:
Brain peptides as neurotransmitters.
Science, 209, 976-983, (1980)
182. Snyder, S.H. and Goodman, R.R.:
Multiple Neurotransmitter Receptors.
J. Neurochem., 35, 5-15, (1980)
183. Spampinato, S., Locatelli, V., Cocchi, D., Vicentini, L., Bajusz, S., Ferri, S. and Müller, E.E.:
Serotonin in the Prolactin-Releasing Effect of Opioid Peptides.
Endocrinology, 105, 1, 163-170, (1979)

184. Spiegel, K., Kourides, I., Pasternak, G.W.:
Prolactin and Growth Hormone Release by Morphine in
the Rat: Different Receptor Mechanisms.
Science, 217, 20, 745-747, (1982)
185. Spiller, I.J. and Molitch, M.E.:
Lack of modulation of pituitary hormone stress response
by neural pathways involving opiate receptors.
J. clin. Endocr. Metab., 50, 516-520, (1980)
186. Steardo, L., Monteleone, P., Tamminga, C.A.,
Canonica, P.L., Denman, D., Scapagnini, U. and
Chase, T.N.:
Differential responses in prolactin level induced by
naloxone in humans.
Psychoneuroendocrinology, 10, 2, 203-209, (1985)
187. Stein, L. and Belluzzi, J.D.:
Brain Endorphins and the Sense of Well-being:
A Psychobiological Hypothesis.
In: Costa, E. and Trabucchi, M. (eds.),
Advances in Biochemical Psychopharmacology,
New York: Raven Press (1978)
188. Stone, E.A.:
Problems with current catecholamine hypotheses of
antidepressant agents: Speculations leading to a new
hypothesis.
Behav. Brain Sci., 6, 535-577, (1983)
189. Stubbs, W.A., Delitala, G., Jones, A., Jeffcoate, W.J.,
Edwards, C.R.W., Ratter, S.J.:
Hormonal and Metabolic Responses to an Enkephalin
Analogue in Normal Man.
Lancet, 9, 1225-1227, (1978)
190. Sulser, F.:
Antidepressant drug research: Its impact on neurobiology
and psychobiology.
In: Costa, E., Racagni, G. (eds.), *Typical and atypical
antidepressants: molecular mechanisms*.
New York: Raven Press (1982)
191. Szekely, J.:
The most characteristic in vivo effects of opiates.
In: Szekely, J., Ronai, A.Z. (eds.), *Opioid Peptides*
Vol. I, 29-109,
Boca Raton, Florida: CRC Press Inc. (1982)
192. Szekely, J.I.:
Analgesic and Behavioral Effects of Opioids.
In: Szekely, J., Ronai, A.Z. (eds.), *Opioid Peptides*,
Vol. II, 109-154,
Boca Raton, Florida: CRC Press Inc. (1982)

193. Szekely, J.:
Opioid Peptides and the Neuroendocrine Functions.
In: Szekely, J., Ronai, A.Z. (eds.), Opioid Peptides,
Vol. II, 208-228
Boca Raton, Florida: CRC Press Inc. (1982)
194. Takahara, J., Kageyama, J., Yunoki, S., Yakushiji, W.,
Yamauchi, J., Kageyama, N., and Ofuji, T.:
Effects of 2-bromo-alpha-ergocryptine on beta-endorphin-
induced growth hormone, prolactin and luteinizing
hormone release in urethane anesthetized rats.
Life Sci., 22, 2205, (1978)
195. Taylor, T., Dluhy, R.G. and Williams, G.H.:
Beta-Endorphin Suppresses Adrenocorticotropin and
Cortisol Levels in Normal Human Subjects.
J. clin. Endocr. Metab., 57, 2, 592-595, (1983)
196. Tolis, G., Hickey, J., Guyda, H.:
Effects of Morphine on Serum Growth Hormone, Cortisol,
Prolactin and Thyroid Stimulating Hormone in Man.
J. clin. Endocr. Metab., 41, 797-799, (1975)
197. Tolis, G., Dent, R., Guyda, H.:
Opiates, Prolactin and the Dopamine Receptor.
J. clin. Endocr. Metab., 47, 200-203, (1978)
198. Tsang, D., Tan, A.T., Henry, J.L., and Lal, S.:
Effect of opioid peptides on L-Noradrenaline-
stimulated cyclic AMP formation in homogenates
of rat cerebral cortex and hypothalamus.
Brain Res., 152, 521-527, (1978)
199. Van Vugt, D.A. and Meites, J.:
Influence of endogenous opiates on anterior pituitary
function.
Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol., 39, 2533, (1980)
200. Verebey, K., Volavka, J., Clouet, D.:
Endorphins in Psychiatry. An Overview and a Hypothesis.
Archs gen. Psychiat., 35, 877-888, (1978)
201. Vetulani, J., Stawarz, R.J., Dingell, J.V. and Sulser, F.:
A Possible Common Mechanism of Action of Antidepressant
Treatments.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., 293, 109-114,
(1976)
202. Viars, P.:
Analgesic Effects and Side Effects of Fentanyl in Man.
Archiv-Exemplar der Firma Janssen

203. Volavka, J., Bauman, J., Pevnik, J., Roker, D., James, B., and Cho, D.:
Short-term hormonal effects of naloxone in man.
Psychoneuroendocrinology, 5, 225-234, (1980)
204. Wise, R.A.:
Catecholamine theories of reward: a critical review
Brain Res., 152, 215-247, (1978)
205. Wood, P.L.:
Multiple opiate receptors: support for unique mu, delta and kappa sites.
Neuropharmacology, 21, 487-497, (1982)
206. Wüster, M., Schulz, R., Herz, A.:
Specificity of Opioids towards the u-, -and -Opiate Receptors.
Neurosci. Lett., 15, 193-198, (1979)
207. Young, A.M., Stephens, K.R., Hein, D.W. and Woods, J.H.:
Reinforcing and Discriminative Stimulus Properties of Mixed Agonist-Antagonist Opioids.
J. Pharmac. exp. Ther., 229, 118-125, (1984)
208. Zis, A.P., Haskett, R.F., Albala, A.A., Carroll, B.J.:
Escape from Dexamethasone Suppression: Possible Role of an Impaired Inhibitory Opioid Mechanism.
Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 7, 563-568, (1983)
209. Zis, A.P., Haskett, R.F., Albala, A.A., Carroll, B.J.:
Morphine inhibits Cortisol and stimulates Prolactin Secretion in Man.
Psychoneuroendocrinology, 9, 4, 423-427, (1984)
210. Zis, A.P., Haskett, R.F., Albala, A.A., Carroll, B.J., Lohr, N.E.:
Opioid Regulation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Function in Depression.
Archs gen. Psychiat., 42, 383-385, (1985)
211. Zukin, R.S. and Zukin, S.R.:
Multiple Opiate Receptors: Emerging Concepts.
Life Sci. 29, 2681-2690, (1981)

7. ANHANG

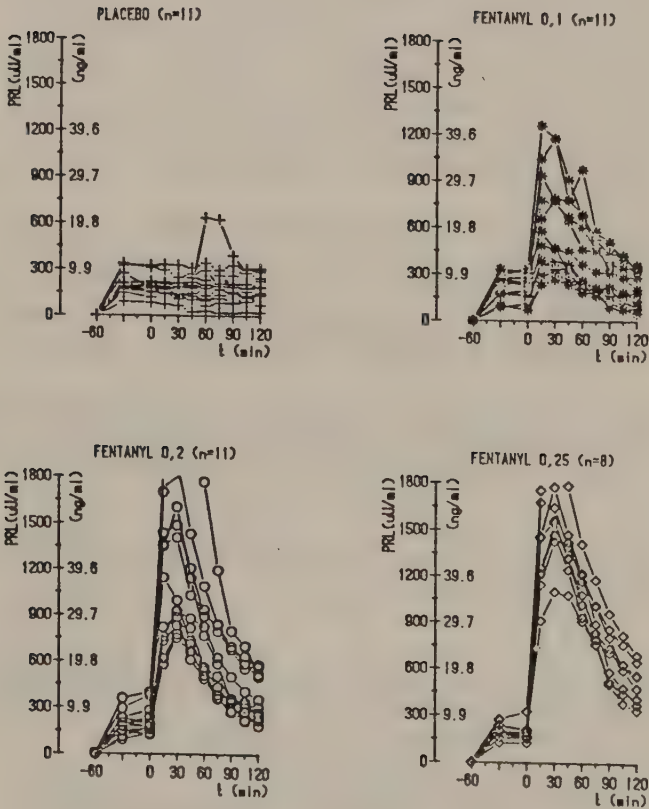


Abb. 1A: Darstellung der PRL-Plasmakonzentrationen der einzelnen Probanden ($n = 11$ bzw. $n = 8$) nach Gabe von NaCl, 0,1, 0,2 und 0,25 mg FE/70 kg. (Derjenige Proband, welcher eine deutliche Zunahme der PRL-Plasmakonzentrationen unter der Placebobedingung zeigt, berichtete starken Harndrang ab der 30. Min)

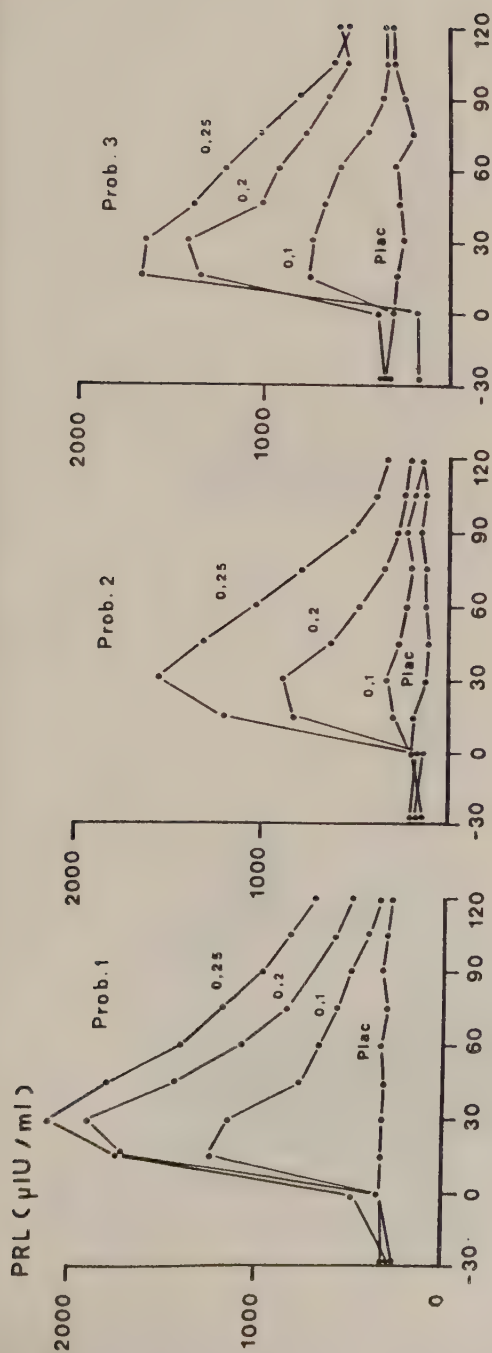


Abb. 1B: Vergleichende Darstellung der dosisabhängigen PRL-Stimulierung einzelner Probanden.

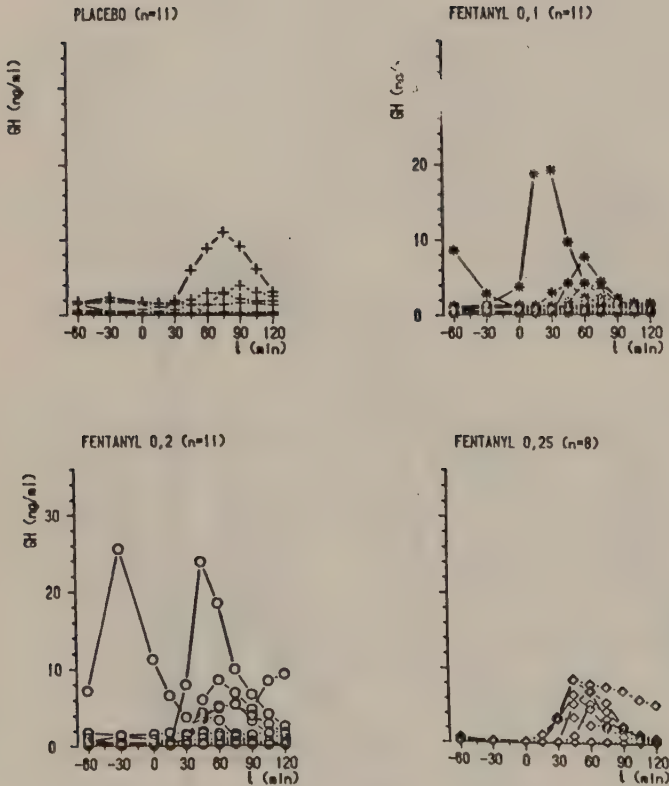


Abb. 2A: Darstellung der STH-Plasmakonzentrationen der einzelnen Probanden ($n = 11$ bzw. $n = 8$) nach Gabe von NaCl, 0.1, 0.2 und 0.25 mg FE/70 kg. (Derjenige Proband, welcher eine deutliche Zunahme der STH-Plasmakonzentrationen unter der Placebobedingung zeigt, berichtete starken Harndrang ab der 30. Min. Eine Spontansekretionsepisode unter 0.1 mg FE/70 kg, Vorstimulationen unter 0.1 und 0.2 mg/70 kg sind zu beobachten.

STH (ng/ml)

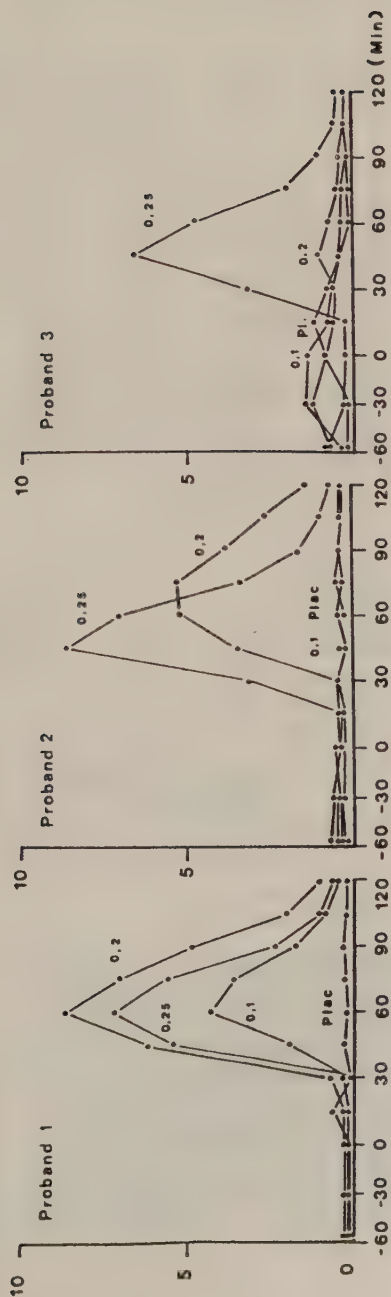


Abb. 28: Vergleichende Darstellung der dosisabhängigen STH-Stimulation einzelner Probanden.

Tab. 2C: Von den Probanden angegebener Alkohol- und Nikotinkonsum*)

Proband Nr.	Alter (Jahre)	Alkoholkonsum	Nikotinkonsum
1	31	0.5 l Bier/Tag seit dem 18. Lebensj.	-
2	27	0.5 l Bier/Tag seit dem 18. Lebensj.	-
3	31	2 l Bier/Woche seit 10 Jahren	-
4	26	0.5 l Bier/2 Tage seit 18. Lebensj.	1 Pfeife/Woche
5	38	1 l Bier/Tag und ca. 2 Glas Wein/Woche seit 15.-20. Lebensj.	-
6	24	0.5 l Bier/Tag seit 18. Lebensj.	-
7	27	unregelmäßig, 0.5- 1 l Bier/Tag seit 16. Lebensj.	-
8	24	1 l Bier/Tag, gelegentl. 1 Glas Wein seit dem 18. Lebensj.	-
9	26	0.5 l Bier/Tag seit dem 20. Lebensj.	5 Zigaretten/Tag seit 2 Monaten
10	25	0.5 l Bier/Tag seit dem 18. Lebensj.	ca. 3-4 Zigaretten/Tag
11	24	0.5 l Bier/Tag seit dem 19. Lebensj.	-
12	27	unregelmäßig, 1 - 2 l Bier oder 1 - 2 Glas Wein einmal pro Woche	20 Zigaretten/Tag
13	25	0.5 l Bier/Tag seit dem 15. Lebensj.	10 Zigaretten/Tag
14	37	0.5 l Bier/Tag und 3-4 Glas Wein/Woche	-

*) Diese Angaben erwiesen sich über die 4 Versuche hinweg als sehr konstant, können somit als reliabel gelten.

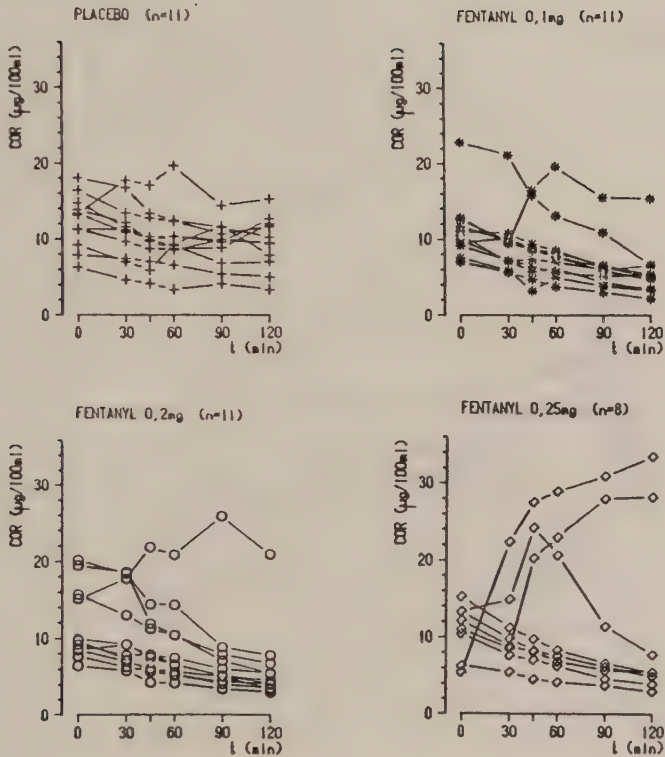


Abb. 3A: Darstellung der Cortisol-Plasmakonzentrationen der einzelnen Probanden ($n = 11$ bzw. $n = 8$) unter NaCl, 0,1, 0,2 und 0,25 mg FE/70kg (Derjenige Proband, welcher eine Zunahme der Cortisol-Plasmakonzentrationen unter Placebo zeigt, berichtete starken Harndrang ab der 30. Min. Ein weiterer Proband reagiert unter allen Dosierungen mit einer Zunahme der Cortisolplasmakonzentrationen; Im Protokoll ist die Entwicklung einer Übelkeit ca. 30 Min nach FE dokumentiert. 2 weitere Probanden reagieren unter 0,25 mg FE/70 kg mit einer Zunahme der Cortisol-Plasmakonzentrationen; Im Versuchsprotokoll sind Nervosität, Angst vor Kollabierung, Gefühl der Unsicherheit bzw. eine deutliche Angst- und Panikreaktion während des Experiments dokumentiert.

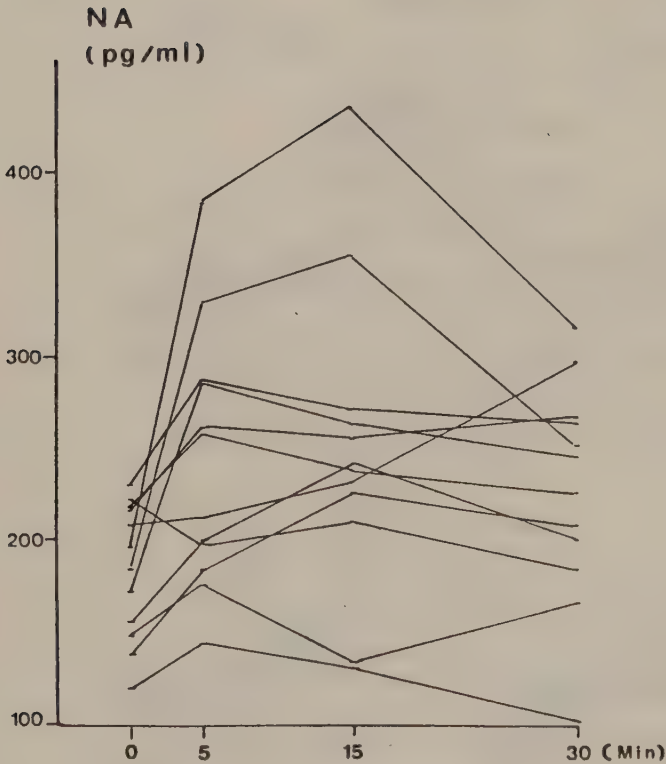


Abb. 4A: Darstellung der NA-Plasmakonzentrationen der einzelnen Probanden ($n = 12$) nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg (FE-II-Studie). (Die auffallend hohen NA-Plasmakonzentrationen zweier Probanden können - nach Revision der Versuchsprotokolle - nicht auf mögliche Stressfaktoren zurückgeführt werden. Ein Proband reagiert 15 und 30 Min nach FE mit einem kontinuierlichen Anstieg der NA-Plasmakonzentrationen, im Versuchsprotokoll sind Auftreten von Übelkeit und Ausbruch von kaltem Schweiß 12 bis 15 Min nach FE dokumentiert.)

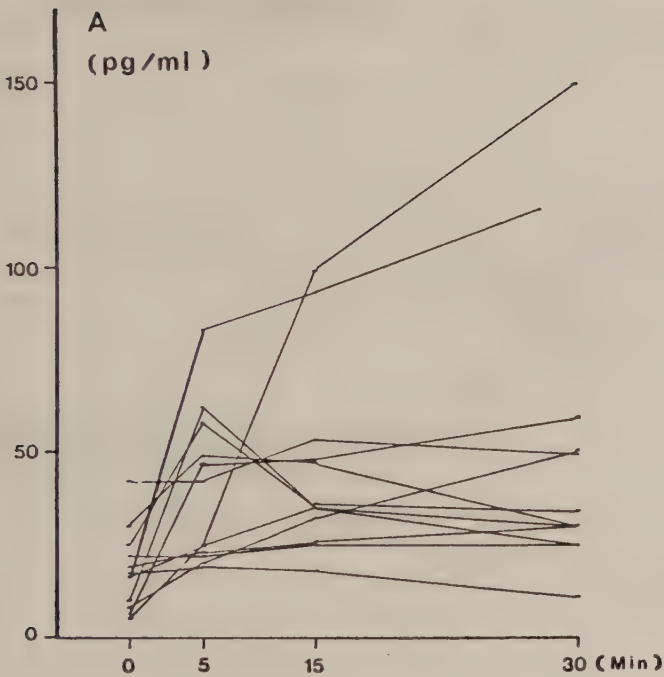


Abb. 5A: Darstellung der A-Plasmakonzentrationen der einzelnen Probanden ($n = 12$) nach Gabe von 0.2 mg FE/70 kg (FE-II-Studie). (2 Probanden zeigen auffallend hohe Plasmakonzentrationen, am Probanden mit den höchsten A-Plasmakonzentrationen wurde 10 Min nach FE-Injektion eine erneute Venenpunktion durchgeführt.)

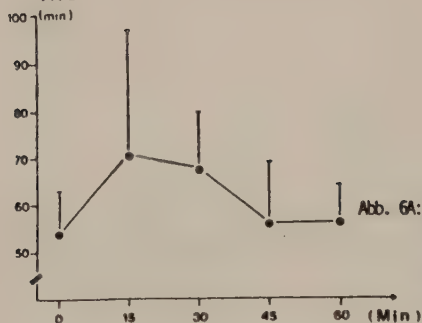


Abb. 6A: Darstellung der VAS-Scores ($n = 12$) unmittelbar vor und 60 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg (FE-II-Studie).

0 mm = "das Medikament wirkt sehr unangenehm"
100 mm = "das Medikament wirkt sehr angenehm"

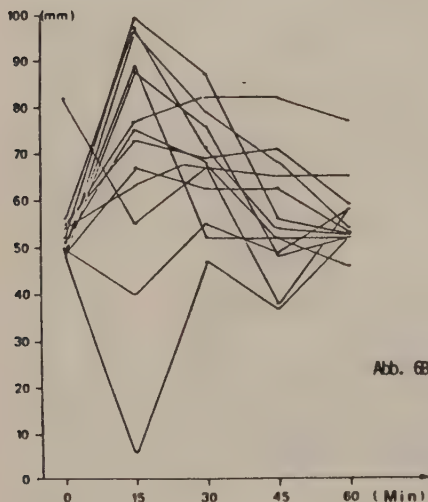


Abb. 6B: Darstellung der VAS-Scores der einzelnen Probanden ($n = 12$) unmittelbar vor und 60 Min nach Injektion von 0.2 mg FE/70 kg (FE-II-Studie)

0 mm = "das Medikament wirkt sehr unangenehm"
100 mm = "das Medikament wirkt sehr angenehm"

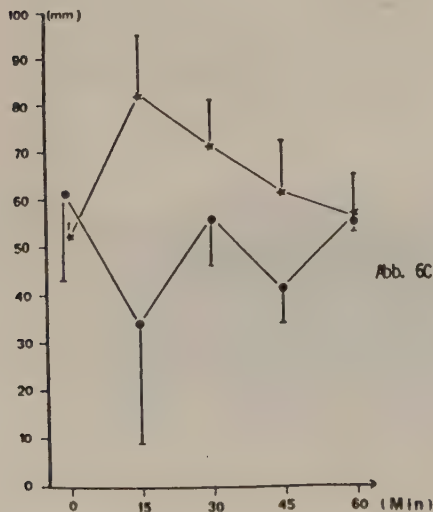


Abb. 6C: Klassifizierung der Einzelverläufe der VAS-Scores in 2 Reaktionsklassen:

Responder: Probanden mit einer Zunahme der VAS-Scores > 10 mm 15 bis 30 Min nach FE

Nonresponder: Probanden mit einer Abnahme der VAS-Scores bzw. einer Zunahme ≤ 10 mm 15 bis 30 Min nach FE

0 mm = "das Medikament wirkt sehr unangenehm"
100 mm = "das Medikament wirkt sehr angenehm"

Anlage 6D: Auswertung des Protokolls der spontanen
 Äußerungen während des Experiments

Folgende Äußerungen werden als Reaktionen im Sinne einer
Euphorie klassifiziert:

- "Ich fühle mich wie high"
- "Gebt mir den nächsten Schuß"
- "Von allen Gefühlen das positivste"
- "Würde das Medikament wieder nehmen"
- "Würde es weiterempfehlen"
- "Insgesamt ein leicht euphorisches Gefühl"
- "Fühle mich über den Wolken"
- "Ein gewisser Rauschzustand"
- "Saugut, dafür kriegt man auch noch Geld"
- "So, daß man sich völlig loslösen kann"
- "Könnte mir vorstellen, daß man auf diesen Stoff
süchtig werden kann"
- "Stark angenehm", "sehr angenehm" (spontan geäußert)
- "Es ist eine tolle Sache, mache es mal öfter"
- "Noch eine Spritze, es ist wirklich gut, es macht Spaß"
- "Ein sehr leichtes Gefühl, als ob es Luft zwischen Körper
und Erde gibt, sehr schön"
- "Das Mittel ist schön! Soll ich etwas mit nach Hause nehmen"
- "Es ist toll! Es ist schön!"

Folgende Äußerungen werden als Ausdruck eines spontan empfundenen **angenehmen** Gefühls klassifiziert:

- "Angenehm", "wohlig", "angenehmes Wärmegefühl" (W)
- "Ein Gefühl, wie wenn man die Augen zumachen und einschlafen wollte" (Sch)
- "Gefühl der Entspannung" (E)
- "Ausgeprägtes Gefühl der Gleichgültigkeit", "Wurstigkeitsgefühl"
- "So wie an einem Tag, wo ich den schönen Schlaf verdient habe" (Sch)
- "Innerlich sehr ruhig", "ausgeglichen", "totale Ruhe", "harmonischer" (Ruhe in Zusammenhang mit "angenehm" geäußert) (AG)
- "Fühle mich so wohlig, daß ich mich hinlegen und schlafen könnte" (Sch)
- "Gelassenheit", "Zufriedenheit"
- "Fühle mich wie ein Fisch im Wasser"
- "Erregt im positiven Sinne" (zielgerichtete Anspannung) (ST)
- "Erhöhter Level, intensiveres Gefühl, als lustvoll empfundene Erwartungshaltung, Anspannung", "ein bißchen aufgedreht"
- "Man ist zufrieden mit sich selbst und der Umwelt" (Harmonie mit sich und der Umwelt)
- "Rauschgefühl" (R)
- "Als ob er eine Liebesnacht hinter sich hätte und ruhig, müde und glücklich daliegt" (Sch)
- "Die Probleme gehen weg", "fühle mich sorgenfrei" (Distanz von Problemen, Erleichterung von Problemen)
- "Man ruht in sich selbst" (Ruhe von innen)
- "Gedankenloses Wohlbefinden" (Unterschied zum autogenen Training, dort noch spontane Gedanken)
- "Leichte, wie wenn ich spaziergehe und sehr glücklich bin"

Äußerungen im Sinne der folgenden Kategorien werden als Ausdruck eines angenehmen Gefühls infolge der Beendigung bzw. des Nichteintretens unangenehmer Wirkungen klassifiziert:

- a) Abschirmung gegenüber äußeren Einflüssen (A)
 "Man wird unempfindlich gegenüber den äußeren Einflüssen"

- b) Aufhebung bzw. Reduktion von Angst, ängstlicher Spannung, Unsicherheit zu Beginn des Versuches oder während der eintretenden Wirkungen von Fentanyl, welche plötzlich, unkontrollierbar und unvorhergesehen eintreten (RA)
 (Ruhe besonders kontrastierend zum vorhergehenden "Turmoil")

 Erwartete unangenehme Wirkungen des Medikaments treten nicht ein (RA)

- c) Aufhebung des sozial erwünschten Rollenverhaltens (SR)
 "Jetzt lasse ich die Maske fallen"

- d) Entrücktsein von der unmittelbaren Realität, "vor der Alltagswelt" (Derealisation, DE)
 "Wie die Alltagswelt zurückschlägt"
 "Distanzierung von Problemen"

- e) Beendigung bzw. Aufhebung der unangenehmen Nebenwirkungen durch das Medikament (NE)

Folgende Äußerungen werden im Sinne einer **neutralen Reaktion** klassifiziert:

"Unangenehm ist es nicht"

"Es ist nicht angenehm, aber auch nicht unangenehm"

"An und für sich kann man das Ganze schon als angenehm bezeichnen"

"Ganz normal", "angenehmes Gefühl nicht abweichend von der Norm"

"Drachenfliegen ist besser als Fentanyl"

(Das Verbalverhalten ist gekennzeichnet durch das Fehlen spontaner Antworten, durch langes Zögern, Überlegen, Zaudern, Abwägen nach Befragung, Unentschlossenheit bei den Antworten)

Folgende Äußerungen werden als Reaktion im Sinne einer **Dysphorie** klassifiziert:

"Mir ist schlecht", "mir geht es schlecht"

"Übelkeit" (U)

"Eher leicht unangenehmes Gefühl"

"Unangenehm durch Begleiterscheinungen" (UB)

Anlage 6E:

FENTANYL - BOGEN

SYMPTOME	STARK	MÄßIG	SCHWACH	0
Schwindel				
Übelkeit				
Unruhe (körperl.)				
Wärmegefühl				
Kopf				
Körper				
Extremitäten				
Schmerz (Kanüle)				
Flimmern				
Bewegung der Lampe				
Rote Augen				
Nystagmus				
Sprachschwierigkeiten				
Müdigkeit				
Hören (schlechtes)				
Atemdepression				
1) Atmen auf Auffor-				
derung erschwert				
2) Bemerken der ver-				
minderten Atmung				
3) Bedürfnis zu				
atmen				
Angenehmes Gefühl				
Gefühl der Leichte				
Gefühl der Ruhe				
Gefühl der Gleichgültigk.				
Gefühl des Schwebens				
Juckreiz				

Tab. 7a: Korrelationsmatrix: Beziehungen zwischen den Wirkungen von 0,2 mg FE/70 kg (FE-I-Studie) auf neuroendokrine und psychische Parameter.

	PRL-Max (μ U/ml)	STH Max (ng/ml)	Cortis-Min (μ g/100ml)	NA Max (pg/ml)	NA Max Zabw.	A Max (pg/ml)	VAS Max (mm)
PRL 0 (μ U/ml)		0.0 -0.2(-0.31) 0.22	-0.53 0.09(0.55) 0.60(n=5)	-0.11 0.1 (0.45) -0.51	-0.48 -0.15(0.13) -0.36	-0.28 -0.1(0.42) 0.51	0.15 0.36(-0.28) 0.39
Cortisol (μ g/100ml)	-0.27 0.0 (0.12) 0.34	0.35 -0.09(0.23) 0.13		0.14 0.11(0.65)* 0.81	0.09 0.27(0.40) 0.13	0.48 0.13(0.37) 0.14	0.28 0.2(-0.33) 0.6
NA 0 (pg/ml)	0.0 0.16(0.29) -0.53	0.26 0.08(0.57)* 0.28	0.03 0.41(0.71)* -0.87(n=4)			0.04 0.15(0.39) 0.09	0.11 0.58(-0.49) -0.52
A 0 (pg/ml)	-0.24 -0.09(-0.49) 0.65(n=12)	-0.1 0.73 0.73	0.62 0.01(0.36) 0.7 (n=4)	0.25 0.29(-0.04) -0.44	0.16 0.32(-0.09) -0.26)		-0.0 -0.17(0.17) 0.08
Glucose 0 (mg%)	0.18 0.24(0.26) 0.13	0.41 0.23(0.29) 0.19	0.72* 0.0 (0.26) -0.55(n=5)	-0.51 0.16(0.35) 0.41	0.31 -0.16(0.12) -0.02	0.45 0.07(0.33) 0.24	

Die Korrelationen zwischen den angegebenen Wirkungsmaxima (Stimulationsmaxima von PRL (15.-30.Min), STH (45.-75.Min), NA (5.-30.Min), A (5.-30.Min), VAS (15.-30.Min), Cortisolminima 120.Min und den O-Werten der angegebenen Parameter sind für die einzelnen FE-Dosierungen in der Reihenfolge 0.1, 0.2 und 0.25mg FE/70kg dargestellt und durch die für 0.2mg FE/70kg der FE-I-Studie ermittelten Korrelationen (in Klammern) ergänzt.

* $p \leq 0.05$

Die dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungen wurden von März 1983 bis Oktober 1984 unter Leitung von Prof. Dr. N. Matussek, Leiter der Neurochemischen Abteilung der Psychiatrischen Klinik der Universität München, und in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. A. Doenicke, Leiter der Abteilung für Experimentelle Anästhesie der Universität München, durchgeführt.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Hippius für die Unterstützung der vorliegenden Untersuchungen danken.

Mein besonderer Dank gilt:

Prof. Dr. N. Matussek für seine intensive Betreuung bei
Planung und Durchführung vorliegender
Arbeit

Prof. Dr. A. Doenicke für die Zusammenarbeit während der
experimentellen Durchführung

Frau G. Valido für fruchtbare Zusammenarbeit und
vielfache Unterstützung

Frau Dr. Th. Duka für fruchtbare Zusammenarbeit und
gemeinsame experimentelle Durchführung

Frau H. Gluba für Laborbestimmungen und Unterstützung
bei den Zeichnungen

Frau G. Goldig für Laborbestimmungen

Frau C. Lampart für Laborbestimmungen

Frau E. Pöhls für die Durchführung der Schreibaarbeiten

LEBENS LAUF

- 15.03.1952 geboren in Landsberg/Lech
- 1958 - 1963 Grundschule Finning
- 1963 - 1972 Dominikus-Zimmermann-Gymnasium Landsberg
- 1972 - 1982 Studium der Medizin und Psychologie
an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1973 - 1982 Stipendiatin der Studienstiftung
des deutschen Volkes
- 1974 Praktikum in der Pharmazeutischen Industrie,
Grundlagenforschung
- 1975 Cambridge: "Modern English Literature and
Literary Criticism"
- 1975 Großes Molekularbiologisches Praktikum,
MPI für Biochemie, Martinsried
- 1980 Approbation als Arzt
- 1982 Diplom Psychologie
- seit 1982 Ärztin an der Neurochemischen Abteilung der
Psychiatrischen Universitätsklinik München,
Arbeitsschwerpunkt:
Neuroendokrinologische Depressionsforschung,
neuroendokrinologische Untersuchungen an
Probanden

